

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Кочеткова Елена Константиновна

**Клинико-прогностическое значение мониторинга активности Ха фактора в
терапии пероральными ингибиторами Ха фактора**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Обзор Ха фактора и его клинико-патогенетическое значение.....	12
1.2 Роль FX в гемостазе	14
1.3 Лекарственные средства, влияющие на Ха фактор	15
1.4 Сложности в применении иХа.....	21
1.5 Факторы, влияющие на эффективность и безопасность терапии	22
1.5.1 Межлекарственные взаимодействия иХа	22
1.5.2 Комплаентность пациентов	24
1.6 Возможности применения антидотов	26
1.7 Применение иХа у особых групп пациентов	28
1.7.1 Со сниженной функцией почек	28
1.7.2 С избыточной массой тела	29
1.7.3 С наличием онкологического заболевания	31
1.8 Побочные эффекты, неэффективность иХа	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Клиническая часть исследования	36
2.2 Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы.....	37
2.3 Клиническая характеристика группы сравнения.....	47
2.4 Клиническая характеристика контрольной группы	52
2.5 Методы исследования	55
2.5.1 Дизайн исследования	55
2.5.2 Лабораторные методы исследования	56
2.5.3 Инструментальные методы исследования.....	58
2.6 Методы статистического анализа	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	60
3.1 Концентрация X фактора в исследуемой группе больных, группе сравнения и контрольной группе.....	60

3.2 Анти Ха активность у больных фибриляций предсердий на фоне приема прямых пероральных антикоагулянтов (ингибиторов X фактора).....	66
3.3 Влияние пола, возраста и приема прямых пероральных антикоагулянтов (ингибиторов X фактора) на уровень X фактора в плазме крови	70
3.4 Влияние анти–Ха активности и уровня X фактора в плазме крови на показатели коагулограммы у больных получавших апиксабан и ривароксабан.....	81
3.5 Нежелательные реакции при приеме апиксабана и ривароксабана, и влияние анти–Ха активности и уровня X фактора на частоту их развития.....	87
3.6 Клинический случай №1	100
3.7 Клинический случай №2	104
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Около 10 лет назад, в исследовании ЭПОХА на Европейской части России была получена распространенность фибрилляции предсердий (ФП) - 2,04 %. При этом большинство пациентов с ФП (93,2 %) требуют обязательного применения пероральных антикоагулянтов [1]. Учитывая улучшение возможностей диагностики данной патологии, старение населения, наблюдается отчетливая тенденция к распространению данной патологии [2,3].

Нарастающий более чем в 3 раза риск инсульта выводит фибрилляцию предсердий на уровень социально-значимых заболеваний. В настоящий момент, при отсутствии противопоказаний, предпочтение отдается прямым пероральным антикоагулянтам. Тем не менее в обсервационном исследовании, включавшем 32,729 человек повторные инсульты на фоне терапии ПОАК составили 1184, т.е. 4.2 на 10000, из них 307, 1.1 на 10000 – летальные [4]. Аналогично многочисленные исследования и в России, и за рубежом показывают недостаточную приверженность пациентов, неадекватные режимы дозирования при назначении специалистами. Все это делает актуальным вопрос возможности мониторинга эффективности и безопасности этих препаратов.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для диссертационного исследования явилось отсутствие оптимальных биомаркеров и общепринятых методик, с помощью которых можно было бы предположить риски нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих иХа, для профилактики антитромботических осложнений.

В настоящий момент существуют стандартизованные методики для оценки уровня анти-Ха активности, при применении гепарина. Тем не менее, для

препаратов, обладающих более высокой специфичностью, таких как иХа на настоящий момент не разработаны единые нормы, и малочисленны исследования, изучающие связь этого параметра с риском нежелательных реакций.

В России, в доступной нам литературе, мы не обнаружили исследования, посвященные оценке уровня и значения X фактора у пациентов, принимающих его ингибиторы.

Учитывая высокую частоту применения иХа у пациентов с фибрилляцией предсердий, доказанное отражение концентрации препарата в крови таким показателем, как анти-Ха активность, теоретически возможное отражение фармакодинамических эффектов препарата X фактором, поскольку он подавляется высокоспецифично и напрямую, не влияя на синтез в печени, изучение этих параметров представляло для нас особый интерес.

Цель и задачи исследования

Целью исследования повышения эффективности оценки риска развития нежелательных лекарственных реакций при применении ингибиторов Ха за счет оценки уровня анти-Ха активности и X фактора.

1. Определить уровни X фактора у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих ингибиторы Ха.
2. Определить уровень анти-Ха активности у больных, принимающих ингибиторы Ха.
3. Изучить взаимосвязь между концентрацией X фактора в плазме крови и анти-Ха активностью.
4. Изучить взаимосвязь между концентрацией X фактора и антиХа активностью в плазме крови и нежелательными лекарственными реакциями.
5. Определить клинико-диагностическое и прогностическое значение анти-Ха активности и X фактора у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Научная новизна

Впервые изучено изменение уровня X фактора у больных с фибрилляцией предсердий, принимающих иХа. Установлено, что у 43,5 % получающих апиксабан и 51,8% ривароксабан концентрация X фактора свертывания превышает референтные значения.

Установлено, что у больных получающих иХа отмечается значительное колебания антиХа активности при одинаковой принимаемой дозе препаратов.

Показано, что уровень анти-Ха активности и концентрации X фактора могут оказывать влияние друг на друга, что подтверждается наличием статистически значимой обратной корреляционной зависимостью.

Доказано, что X фактор свертывания крови является самостоятельным фактором риска нежелательных реакций при приеме иХа больными с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Уточнены референтные значения концентрации X фактора в крови здоровых добровольцев. Определены возможные колебания концентрации X фактора у больных с ИБС и неклапанной фибрилляцией предсердий.

Установлены пределы колебаний анти-Ха активности у больных принимающих апиксабан и ривароксабан в зависимости от дозы.

Определены значения анти-Ха активности являющиеся факторами риска изменения уровня X фактора относительно референтных значений.

Установлены значения X фактора являющиеся факторами риска ОНМК и малых кровотечений у больных принимающих апиксабан и ривароксабан.

Обосновано включение в план обследования и контроля за проводимой терапией определение уровня X фактора свертывания крови и анти-Ха активности.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. В работе использовались клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. В исследовании приняли участие 170 пациентов в возрасте от 18 лет мужского и женского пола, 102 из которых согласно клиническим рекомендациям «Фибрилляция и трепетание предсердий» (2020 г.) был поставлен диагноз фибрилляция предсердий.

Исследовательская работа проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола № 01-20 от 22.01.2020 г.

Положения, выносимые на защиту

У больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих иХа, отмечается значительные колебания уровня X фактора свертывания крови, выходящие за пределы референтных значений.

При приеме апиксабана и ривароксабана отмечается значительные индивидуальные колебания уровня анти Ха активности.

Между анти-Ха активностью и уровнем X фактора существует обратная взаимосвязь, приводящая к изменению данных показателей.

X фактор свертывания крови является самостоятельным фактором риска развития нежелательных реакций при приеме ривароксабана и апиксабана.

Повышение уровня X фактора уменьшает клиническую эффективность антитромботической терапии и увеличению риска ОНМК на фоне приема иХа.

Снижение уровня Ха фактора может способствовать развитию малых кровотечений на фоне приема ривароксабана и апиксабана.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей в соответствии с п 2. - изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 5 - совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов

Степень достоверности и апробация результатов работы

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена достаточной выборкой больных и объемом их клинического, инструментального и лабораторного обследования. Для инструментального и лабораторного обследования были применены современные методы обследования и диагностики, соответствующие актуальным клиническим рекомендациям по обследованию и лечению больных с новой коронавирусной инфекцией. Полученные результаты исследования были обработаны в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических

исследований. Использованные методы научного анализа отвечают поставленным задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют полученным результатам, цели и задачам диссертационного исследования.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 18.09.2024 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении данной работы на всех этапах: определение направления исследования, анализ литературы по изучаемой теме, включение больных в исследование и ведение их на всех этапах исследования, сбор образцов крови, формирование базы данных. Исследование концентрации анти-Ха активности и X фактора в плазме крови автором производилась лично с использованием фотоколориметрической методики. На основе полученных результатов исследования автор провел статистическую обработку результатов и сформулировал основные научные положения диссертации, выводы и рекомендации. Автор подготовил и опубликовал основные результаты работы в научных публикациях и внедрил их в клиническую практику.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол №3 от 30.10.2019 г.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования нашли практическое применение в научной и учебной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ «ГВВ № 3 ДЗМ».

Публикации по теме диссертации

Всего по результатам диссертационного исследования автором опубликовано 4 печатных работы, из них 2 научные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, которые содержат актуальный обзор литературы, сведения о пациентах и методы исследования, результаты проведенных исследований и обсуждение полученного материала, клинические случаи, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 42

таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель включает 167 работ, из них на русском языке 15 источников и 152 работ на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Обзор Ха фактора и его клинико-патогенетическое значение

X фактор свертывания – это витамин К-зависимый белок, синтезируемый печенью, в крови циркулирует в неактивном виде. Перед активацией X фактору, как и другим витамин К-зависимых белкам, требуется посттрансляционное карбоксилирование. В зрелом виде он имеет двухцепочечную форму из легкой и тяжелой цепей, связанных дисульфидной связью. Молекулярная масса этого двухцепочечного гликопротеина около 59 кДа. Это первый фермент для образования фибрина в каскаде свертывания крови [5]. X фактор циркулирует в плазме в виде неактивных молекул, его активация происходит как во внутреннем, так и во внешнем путях свертывания крови, в этом участвуют IXa и VIIa факторы свертывания соответственно.

Активная форма (FXa) представляет собой каталитическую сериновую протеазу, которая продуцируется при расщеплении зимогена в тяжелой цепи с высвобождением активационного пептида из 52 остатков. Внешним путем активация происходит через комплекс тканевого фактора: FVIIa с ионами кальция на поверхности фосфолипидов. Так как активация может происходить по внешнему или внутреннему пути она считается первым шагом на «общем пути» превращения фибрина. Активация внутреннего пути наиболее эффективно происходит в «теназном» комплексе, который содержит сериновую протеазу FIXa и ее кофактор FVIIIa, а также в присутствии ионов кальция на поверхности фосфолипидов.

Уровни, в пределах которых он должен выявляться в крови однозначно не определены, даже в работах, описывающих пациентов с дефицитом X фактора диагноз ставится на основании клинико-лабораторных показателей, как длительное удлинение АЧТВ, ПВ, наличие гематурии, иногда генетических исследований [6,7].

Зачастую достаточная концентрация фактора выражается в процентах от нормы, без использования абсолютных значений и для X фактора составляет 15-20%.

Наследственный дефицит фактора X представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с геном F10, которое вызывает переменное снижение коагулянтной активности фактора X в плазме, напрямую коррелирующее с тяжестью кровотечения. По примерным оценкам он, встречается у 1:1000000 человек и до 1:500 носителей. Для восстановления уровня X фактора и достижения эффективного гемостаза применяется введение X фактора свертывания от здорового донора.

Раствор X фактора свертывания крови (человека) одобрен FDA для внутривенных инъекций под торговой маркой Coagadex, и обычно содержит 100 МЕ/мл X фактора свертывания крови, полученного от здоровых доноров, прошедших скрининговые тесты на вирусы [8].

Средняя пиковая концентрация в плазме после однократного внутривенного введения дозы 25 МЕ/кг составила 0,504 (17,2) МЕ/мл. Следовательно подобные уровни фактора свертывания в крови можно считать условно безопасными. Целевые уровни X фактора в до- и послеоперационный периоды у пациентов с наследственным дефицитом рекомендованы 70–90 МЕ/дл и 50 МЕ/дл соответственно [5,7,9].

В исследовании F. Reuvandi и др. с использованием данных Европейской сети редких нарушений свертываемости крови (EN-RBD) уровни снижения коагулянтной активности X фактора, при которых пациенты не имели симптомов или имели кровотечения 1, 2 или 3 степени, составляли 56, 40, 25 и < 10 МЕ/дл соответственно [10,11]. Аналогичная классификация была предложена на основании данных из регистра EN-RBD, в котором пациенты с уровнями активности фактора X > 40, 10–40 и < 10 МЕ/дл классифицируются как преимущественно бессимптомные, страдающие незначительными спонтанными или спровоцированными кровотечениями. или с высоким риском большого спонтанного кровотечения соответственно [12].

Иногда заболевание дополнительно классифицируют на I типа (низкая активность коагулянта и низкий уровень иммунологического антигена) и II типа (низкая активность свертывания крови и нормальный/погранично низкий уровень

антигена) [13–15]. Приобретенный дефицит X фактора возникает до 5% пациентов с амилоидозом в результате адсорбции в амилоидных фибриллах селезенки [16]. При этом не исключено, что в случаях с амилоидозом иные нарушения гемостаза тоже влияют на риски кровотечений [17,18]. Также приобретенный дефицит FX встречался при раке, миеломе, инфекции и применении вальпроата натрия.

Приобретенные ингибиторы свертывания - ненейтрализующие антитела, либо снижают активность, либо увеличивают клиренс фактора свертывания крови. Частым клиническим проявлением у пострадавших пациентов является геморрагический диатез. Подобные нарушения редко описывались для X фактора, тем не менее были описаны при ожогах, респираторных инфекциях, применении местной формы тромбина, длительном контакте с фунгицидами или растворителями красок [19,20]. Deborah L. Brown описывает концентрацию X фактора 10 мкг/мл как достаточную [7].

1.2 Роль FX в гемостазе

Как уже и описывалось выше фактор Ха играет важную роль в инициации пути коагуляции, расщепляющим протромбин с образованием тромбина в комплексе с FVa, Ca⁺⁺ и фосфолипидами. Этот комплекс также известен как протромбиназный комплекс. FXa также может активировать FV и FVIII и гидролизовать FVII до FVIIa, завершая петлю обратной связи FVII-FX. FXa инактивируется антитромбином, образуя комплекс, который быстро выводится из кровотока. FXa также инактивируется ингибитором Z-зависимой протеазы, ингибитором сериновой протеазы (серпин). Сродство этого белка к фактору Ха увеличивается в 1000 раз в присутствии белка Z [21]. Дефекты в белке Z приводят к повышенной активности FXa и возможному увеличению риска тромбоза [22]. Кроме этого M C de Visser и др. в своей работе в рамках Leiden Thrombophilia Study показали, что высокие уровни FX могут предсказывать риск тромбоза, но не

является самостоятельным фактором риска, если учитывать уровни остальных витамин К зависимые белки [23].

Фактор Ха, помимо своей основной роли в свертывании крови, взаимодействует с сигнальными рецепторами на поверхности различных клеток, что стимулирует ремоделирование сердца [24,25]. Было показано (на модели муковисцидоза у крыс и экстраполяции на человека), что FXa вызывает избыточную экспрессию провоспалительных генов в сердечных фибробластах человека через рецепторы, активируемых протеазами, PAR-1 и PAR-2. Сериновая протеаза FXa расщепляет PAR на N-конце, создавая новый связанный лиганд, который активирует рецепторы, связанные с G-белками и рецепторы, активируемые протеазами (PARs), на различных клетках, включая эндотелиоциты, тромбоциты, фибробласты и гладкомышечные клетки [26,27]. Эта модель еще недостаточно изучена, однако очевидны негемостатические эффекты FXa, которые могут влиять на развитие фибрилляции предсердий и тромбообразование, как напрямую, так и через изменение состояния сосудистой стенки. Например, для ривароксабана было показано, что он может ослаблять повреждение эндотелия, вызванное FXa и провоспалительными цитокинами, блокируя моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) [31].

Таким образом Ха фактор играет значимую роль в образовании тромбина и воспалении, являясь “местом встречи” каскадов свертывания крови. Многие сердечно-сосудистые заболевания сопровождаются аутовоспалением и состоянием гиперкоагуляции, а значит блокирование этого фактора свертывания может оказывать положительный эффект как на течение заболевания, так и на риски возникновения осложнений.

1.3 Лекарственные средства, влияющие на Ха фактор

Одним из старейших антикоагулянтов, используемых в клинической медицине с 1935 года является гепарин. Открытый еще в 1916 г. Маклином при

попытке выделения тромбoplastического агента. Гепарин (нефракционированный гепарин, НФГ) - гликозаминогликан, повсеместно присутствующий в тучных клетках, его механизм действия основан на связывании его с антитромбином III – ингибитором тромбина, IXa, Xa, XIa, XIIa. Фрагменты НФГ любой длины, содержащие уникальную пентасахаридную последовательность, могут ингибировать действие фактора Xa. При этом на действие АТ на тромбин может влиять только НФГ, содержащий не менее 18 сахаридных последовательностей [28,29].

Из-за своей структурной неоднородности НФГ обладает широкой и трудно предсказуемой биоактивностью и физиологическим воздействием. Некоторые цепи гепарина могут взаимодействовать с белками плазмы, что приводит к таким побочным эффектам, как остеопороз, вызванный нарушением костного метаболизма, тромбоцитопения, индуцированная гепарином, и непредсказуемая антикоагулянтная активность, требующая постоянного мониторинга [30]. В то числе и поэтому гепарин претерпел несколько модификаций. Появились низкомолекулярные гепарины (НМГ), такие как эноксапарин, далтепарин и тинзапарин. Их получают в ходе из НФГ контролируемым химическим или ферментативным расщеплением[31]. Получаются фрагменты с более низкой молекулярной массой и более предсказуемым действием, чем НФГ. В результате их отличает от НФГ снижение вероятности возникновения побочных реакций, меньшие требования к мониторингу, более высокая биодоступность и потенциал для амбулаторного применения [32,33].

В результате НМГ заменили НФГ в качестве препаратов выбора. Однако в ряде случаев, таких как почечная недостаточность и острый коронарный синдром, НФГ остается предпочтительным, лучшей обратимости с помощью протамина сульфата, а также из-за меньшего печеночного клиренса [31].

Полностью синтеризированные ультранизкомолекулярные гепарины были разработаны в начале 2000-х. Фармкомпании искали формулу, чтобы производить препараты с еще лучшим профилем безопасности, и в то же время аналогичными или лучшими антикоагулянтными свойствам вследствие более высокого отношения

анти-Ха к антитромбиновой активности [34,35]. В России в настоящее время зарегистрирован один такой препарат - фондапаринукс. Его антитромботическая активность является результатом опосредованного селективного ингибирования антитромбина III и усиливает нейтрализацию Ха фактора примерно в 300 раз. Препарат прерывает каскад свертывания крови, препятствуя образованию тромбина и формированию тромбов. Так как для него характерен низкий риск возникновения гепарининдуцированной тромбоцитопении, одной из ниш использования препарата является лечение пациентов с ГИТ, кому показана антикоагулянтная терапия [36–39]. Все остальные показания аналогичны НМГ, и большинство исследований не показывает значимых преимуществ фондапаринукса перед НМГ. Поэтому в большинстве клинических рекомендаций оговаривается возможность использования обоих препаратов, при более высокой стоимости последнего.

Одновременно с исследованием каскада свертывания крови, пониманием, еще в начале 1980-х, что Ха фактор – благоприятная фармакологическая мишень для разработки новых антикоагулянтов, только в 1987 году из слюнных желез мексиканской пиявки удалось выделить первый ингибитор Ха фактора — природный антистазин. Он представлял собой полипептид из 119 аминокислот; исследования его кинетики показали, что это медленный, прочно связывающийся, мощный ингибитор Ха фактора [40,41].

Первые исследования ингибиторов FXa были проведены с использованием природных антикоагулянтов, полученных от клещей (антистатин), пиявок (Ягин) и летучих мышей (Дракулин). Эти естественные белки-антикоагулянты обладали косвенной активностью в отношении FXa [42]. Одновременно с 50-х годов в клинической практике начал применяться варфарин, он пришел на смену антикоагулянту дикумаролу, имевшему более низкую эффективность и при этом длинный период полувыведения [43]. Безусловно имеющий преимущества по сравнению с дикумаролом, варфарин имеет несколько особенностей применения: сложность титрации дозировки препарата необходимость частого лабораторного мониторинга эффективности, межлекарственные взаимодействия и

взаимодействия с пищей снижают качество жизни пациентов, влекут за собой сопутствующие финансовые затраты, требуют дополнительного обучения пациентов.

В результате, появившиеся в 2000-х пероральные антикоагулянты (ПОАК), сначала дабигатран, блокирующий II фактор, а затем и -ксабаны, блокирующие X фактор, достаточно быстро завоевали рынок и заняли лидирующие позиции в лечении многих нозологий. ПОАК имеют ряд преимуществ перед другими типами антикоагулянтов: быстрое начало и окончание действия, широкий терапевтический диапазон и более предсказуемый антикоагулянтный ответ, что позволяет использовать фиксированные дозы и снижает необходимость рутинного мониторинга. Более того, считается, что они имеют низкий риск лекарственного взаимодействия и взаимодействия с пищей по сравнению с АВК [44]. Что касается безопасности, ПОАК были связаны с более низким риском внутричерепного кровоизлияния по сравнению с АВК и с последовательным лечением низкомолекулярным гепарином (НМГ) и АВК, независимо от их терапевтических показаний [45]. Имеются данные, свидетельствующие о более низком риске смертности после перенесенного массивного кровотечения у пациентов, принимающих ПОАК, чем у пациентов, принимающих АВК или НМГ-АВК [46,47]. Одновременно применение ПОАК связывают с более высоким риском желудочно-кишечного кровотечения [48].

В настоящее время во всем мире одобрено пять ПОАК: пероральный прямой ингибитор тромбина дабигатран и четыре пероральных прямых ингибитора фактора Ха: ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан [49]. В России зарегистрированы три ингибитора Ха фактора: ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Среди показаний для этих лекарств одним из основных является профилактика образования тромбов в головном мозге и других кровеносных сосудах организма (системная тромбоэмболия) у пациентов с нарушением ритма сердца, не связанного с поражением клапанов сердца (фибрилляция предсердий неклапанного происхождения); лечения тромбоза глубоких вен и закупорки лёгочной артерии тромбами (тромбоэмболия легочной артерии), и профилактики

повторного возникновения этих состояний. Для дозировки ривароксабана 2.5 мг в составе комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином или клопидогрелом: профилактика атеротромбоза у взрослых пациентов, перенесших острый коронарный синдром с повышением сердечных биомаркеров. 10 мг - профилактика венозной тромбоземболии у взрослых пациентов, перенесших операции на коленном и тазобедренном суставах.

В мировой практике применяется еще и бетриксабан, в частности для профилактики ВТЭ у госпитализированных пациентов.

К преимуществам данной группы препаратов относятся меньшие межлекарственные взаимодействия, более предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика, как следствие меньше потребность в лабораторном мониторинге.

Ривароксабан является пероральным ингибитором Ха фактора за счет обратимых конкурентных взаимодействий с его активным участком. Биодоступность после перорального приема зависит от дозы и зависит от белков плазмы. Согласно инструкции препарат связывается преимущественно с сывороточным альбумином, а общая связь с белками составляет 92-95%. Объем распределения приблизительно 50 литров. Уровни в плазме достигают пика через 2–4 часа после перорального приема, частично выводятся почками и имеют период полувыведения от 5-9 часов до 11-13 часов в зависимости от дозы и возраста. Препарат метаболизируется в печени при участии CYP3A4, CYP2J2, а также ферментов, независимых от системы P450. Ингибиторы фактора Ха по-разному влияют на протромбиновое время (ПВ).

Чувствительность ПВ/АЧТВ зависит от лаборатории, выполняющей тестирование, используемых реагентов, хотя, в конечном счете, чувствительность ПВ/АЧТВ недостаточна для обнаружения присутствия ривароксабана. До тех пор, пока не будет доказано обратное, следует предположить, что пролонгированное ПВ/АЧТВ связано с действием препарата. ПВ (измеренный с помощью реагента, чувствительного к ривароксабану) может быть полезен для подтверждения

отсутствия или наличия антикоагулянтного эффекта (если известно время забора крови), если тесты на анти-Ха фактор недоступны [50].

Период полувыведения аписабана составляет 8-15 часов, он метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 3A и является субстратом P-гликопротеина (P-gp). Таким образом, аписабан подвергается риску взаимодействия с ингибиторами и индукторами CYP3A/P-gp.

Небольшие или умеренные эффекты изменения в фармакокинетическом и фармакодинамическом профиле аписабана наблюдались в зависимости от пола и возраста, поэтому считается, что они не имеют клинического значения. Поэтому корректировка дозы аписабана только в зависимости от пола или возраста не рекомендуется. Экспозиция аписабана увеличивалась на 30% в группе с низкой массой тела и снижалась на 20% в группе с высокой массой тела по сравнению с контрольной группой. Величина этих изменений также не считалась клинически значимой, поэтому не рекомендуется корректировать дозу только в зависимости от массы тела. [51] Тем не менее, снижение дозы рекомендуется для пациентов 2мя критериями из 3х: с массой тела < 60 кг и возрастом > 80 лет или уровнем креатинина в сыворотке > 1,5 мг/дл. [52] Аналогичным образом воздействие аписабана не было существенно изменено при легкой и умеренной печеночной недостаточности (классы А и В по Чайлд-Пью соответственно), но аписабан противопоказан при заболевании С по Чайлд-Пью, в отличие от ривароксабана, который нельзя применять уже при классе В.

Еще ряд препаратов, воздействующих на X фактор для применения на госпитальном этапе. Антитромбин-альфа – рекомбинантный антитромбин для лечения периперативной или внутривидовой тромбоэмболии при наследственном дефиците антитромбина. Кроме этого существует препарат Coagadex, не зарегистрированный в России, X фактор свертывания крови, получаемый из плазмы, применяется у пациентов с легким и умеренным наследственным фактором X фактора свертывания крови для рутинной профилактики с целью уменьшения частоты эпизодов кровотечения, лечения по требованию и контроля эпизодов кровотечения, а также периперационного лечения кровотечений [8].

1.4 Сложности в применении иХа

Быстрое начало действия и предсказуемая реакция на дозу при фиксированных дозировках обеспечивают преимущество ПОАК перед варфарином. Эти препараты также имеют лучшую совместимость с пищей и другими лекарствами в сравнении с варфарином. Тем не менее, необходимо учитывать, что есть риск кровотечений, и в настоящее время доступны ограниченные способы справиться с их антикоагулянтным эффектом.

С момента своего внедрения лекарства в клиническую практику и товары медицинского назначения Регулирующее агентство (MHRA) получило более 7500 сообщений о "желтых карточках".

Таблица 1 - Недостаточная безопасность и эффективность ривароксабана и апиксабана на основании <https://yellowcard.mhra.gov.uk/idap> с 2009 года по 09.08.2023

	Апиксабан	Ривароксабан
Склонность к кровотечениям	17	40 (1 летальный)
Коагулопатия	9	18 (1 летальный)
Пурпура (исключая тромбоцитопению)	2	
Кровотечения из ЖКТ неклассифицированные	935 (46 летальных)	1146 (52 летальных)
Кровоточивость десен	17	81
Кровотечение из мочеиспускательного канала	4	3
Гематурия	165	209
Кровоизлияния в центральную нервную систему и нарушения мозгового кровообращения	820 (191 летальный)	668 (218 летальных)
Тромбозы	217 (1 летальный)	224
ТИА	39	30

Продолжение таблицы 1

Сосудистые геморрагические расстройства	247 (14 летальных)	238 (12 летальных)
Менструация и маточное кровотечение и менструация с усиленным кровотечением	4+8	9+57

Безусловно у системы “желтых карточек” есть недостатки, не позволяющие делать выводы из опубликованной информации, тем не менее в таблице 1 мы видим относительно сравнимые профили безопасности и эффективности, как и то, что есть необходимость их контроля [53,54]

1.5 Факторы, влияющие на эффективность и безопасность терапии

1.5.1 Межлекарственные взаимодействия иХа

ПОАК метаболизируются в печени, с участием системы цитохромов, поэтому существует риск взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые являются их ингибиторами или индукторами.

Систематический обзор показал, что ривароксабан вызывает значительное количество межлекарственных взаимодействий, которые должны учитываться клиницистами и пациентами, особенно много с ингибиторами СYP3A/P-*gr* и другими антитромботическими агентами или НПВП [55–58].

При одновременном применении ривароксабана с ингибиторами СYP3A и/или субстратами P-*gr*, такими как кетоконазол или ритонавир, возможно увеличение его концентрации в крови и как следствие нарастание фармакодинамических эффектов. В связи с этим одновременный прием с сильными ингибиторами СYP3A и/или субстратами P-*gr* не рекомендован [59]. Одновременно кларитромицин, имеющий сходный метаболизм на основании фармакокинетических исследований, не показал изменений, запрещающих

одновременное применение, возможно из-за меньшей конкуренции за гликопротеин Р. Совместное введение ривароксабана и кларитромицина увеличивало AUC ривароксабана на 94% и C_{max} на 92% в исследовании здоровых мужчин европеоидной расы [60]. Влияние на экспозицию ривароксабана (Ксарелто) (увеличение AUC на 54 %; увеличение C_{max} на 40 %) не считалось клинически значимым [61].

Тем острее встает вопрос мониторинга эффективности и безопасности ПОАК, чем больше исследований проводится. Рифампицин является одним из широко применяемых препаратов для лечения туберкулеза, но по своим характеристикам он так же взаимодействует с гликопротеином Р и является сильным индуктором цитохрома СYP3A, из-за чего производитель рекомендует избегать их одновременного назначения. Ретроспективное когортное исследование для оценки суммарных неблагоприятных событий (ишемического инсульта или системной эмболии и больших кровотечений) среди пациентов с неклапанной ФП, при сравнении ПОАК с варфарином одновременно принимающих рифампицин для лечения туберкулеза показало, отсутствие статистически значимой разницы в частоте неблагоприятных событий между приемом ПОАК и варфарина. В то время как применение ПОАК может быть связано с более низким риском больших кровотечений, чем при использовании варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,40–1,00; P = 0,0499) [62]

В систематическом обзоре о межлекарственных взаимодействиях апиксабана было обнаружено, что фармакодинамических межлекарственных взаимодействий была выше, чем доля фармакокинетических, что позволяет предположить, что апиксабан может иметь более высокий риск взаимодействия с препаратами с таким же фармакологическим профилем, чем с ингибиторами или индукторами СYP3A4/P-gp. Однако это может быть ошибкой методики исследования, так как оно проводилось в первую очередь на основании VigiBase — базы данных, зависящей от спонтанных отчетов о нежелательных реакциях, а медицинские работники часто лучше разбираются в фармакодинамических межлекарственных взаимодействиях. На этот счет проводилось исследование в VigiBase [63].

При этом большая часть поданных отчетов (67%) не были или не могут быть описаны или разобраны [64].

Исследование, оценивающее фармакокинетику ПОАК при применении с другими препаратами, показало, что одновременное назначение ривароксабана и верапамила или амиодарона связаны с более высоким риском кровотечения (скорректированные ОШ 2,18 (1,07–4,40) и 1,68 (1,14–2,49) соответственно), в то время как одновременное применение с фенитоином или леветирацетамом было связано с возрастающим риском инсульта или системной эмболии (скорректированное ОШ 2,18 (1,55–3,10)) [65]. Общие рекомендации по применению данных препаратов были представлены в виде таблиц в рекомендациях ESC [3].

Если для ривароксабана и апиксабана межлекарственные взаимодействия не являются показанием для коррекции дозировки, то для эдоксабана это не так. При одновременном применении ингибиторов Р-гликопротеина: циклоспорина, дронедарона, эритромицина или кетоконазола, - одно из показаний для снижения дозировки эдоксабана [66].

1.5.2 Комплаентность пациентов

Особенности фармакокинетики ПОАК определяют важность регулярного приема последующей дозы для его эффективности. Пациенты, недостаточно соблюдающие режимы дозирования, в итоге не получают полной пользы от препарата, достаточного снижения рисков. Было показано, что короткий перерыв в терапии ПОАК был связан со значительно более высоким риском смерти или тромботических событий по сравнению с отсутствием перерыва (отношение рисков 4,04, 95% доверительный интервал 2,95-5,52) в приеме препаратов [67].

Обычно достаточной считается приверженность, если пациент принимал препарат более чем в 80% случаев. В мета-анализе Subo Emanuel и др. показали, что приверженность к ПОАК была субоптимальной, но в целом сходной с другими

исследованиями с ФП [68–71]. Тем не менее это намного ниже, чем у других лекарств от хронических заболеваний [72]. Адекватных исследований по приверженности лечению при ХБП и ФП не проводилось, у команды было только два исследования, показавших связь между несоблюдением режима лечения и ухудшением заболевания почек. По результатам отечественного исследования АНТЕЙ частично привержены к лечению оказались 79% пациентов, кому рекомендована была терапия ПОАК, ведущие вклады в ее снижение оказывали возникающие кровотечения и стоимость препаратов [73].

Так и Аya F Ozaki и др. в мета-анализе пришел к выводу, что субоптимальная приверженность (77%) и постоянство приема (66%) ПОАК были обычным явлением у пациентов с фибрилляцией предсердий. При этом 1 из 3 пациентов, принимавших препараты менее 80% времени, имели неблагоприятные клинические исходы. Хотя удобно, что ПОАК не требуют лабораторного мониторинга, для оптимизации профилактики инсульта могут потребоваться дополнительные усилия по мониторингу для предотвращения несоблюдения режима лечения. Экономические последствия несоблюдения режима лечения хорошо отражены в виде значительно более высоких скорректированных годовых медицинских расходах на одного пациента (стационарных и амбулаторных) [74].

Предполагается, что в реальных условиях, а также у пациентов с большим количеством таблеток, вероятность соблюдения режима приема препарата при применении два раза в день ниже, чем один раз в день. И наоборот, ожидается, что прием два раза в день обеспечит более стабильный антикоагулянтный эффект в течение 24 часов. Мета-анализ четырех ключевых рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) по эффективности ПОАК при ФП показал, что дозировка два раза в день обеспечивала лучшее соотношение пользы и риска, чем дозировка один раз в день [74].

1.6 Возможности применения антидотов

ПОАК являются сильнодействующими антикоагулянтами, которые назначают пациентам с высоким риском для профилактики артериальной или венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Поскольку ПОАК не идеальны, ишемические события все же могут возникать с потенциально летальными или снижающими качество жизни последствиями. В стареющей популяции отягощенной коморбидной патологией часто встречаются и требуют неотложной медицинской помощи не ишемические неотложные состояния (например, острый живот, сепсис, обширная травма) и эпизоды больших кровотечений. Как обсуждалось ранее, интенсивность антикоагулянтной терапии ПОАК не стабильна в течение дня, а представляет собой различные фазы активности. Теоретически фармакодинамический профиль ПОАК может позволить различать фазы более высокой интенсивности антикоагуляции (~2–6 часов после последнего приема), средней интенсивности (~7–12 часов после последнего приема) и низкой интенсивности (>12 часов после последнего приема). Как следствие, сроки экстренных процедур и стратегии отмены ПОАК в значительной степени зависят от знания типа ПОАК, дозировки и времени, прошедшего после последнего приема. Однако нельзя забывать, что хроническая передозировка ПОАК, накопление препарата в результате острой почечной недостаточности или суицидальная передозировка могут привести к тому, что уровни ПОАК в плазме будут намного выше, чем те, о которых сообщалось в исследованиях на здоровых добровольцах и в клинических испытаниях. Таким образом, оценка уровней в плазме, основанная на информации о дозировке ПОАК и последнем приеме, может привести к недооценке концентрации препарата.

Именно на основании этой информации принимается клиническое решение о дозировании реверсивного агента для апиксабана и ривароксабана - андексанета альфа. Он представляет собой модифицированный белок Ха человека, очень похожий на эндогенный активированный фактор X. Препарат вводится внутривенно, связывается с высоким сродством к прямым ингибиторам X фактора

и достигает максимального эффекта в течение 2 минут после первоначального болюса и имеет период полувыведения около часа. После этого болюса из-за короткого периода полувыведения требуется инфузия еще в течение 2 часов для стабилизации первичного гемостаза [75,76]

В зависимости от типа, дозировки и времени приема последней дозы андексанет альфа вводят в низкой дозе (400 мг болюсно + инфузия 4 мг/мин в течение 2 часов) или в высокой дозе (800 мг болюсно + 8 мг/мин в течение 2 часов). Препарат одобрен для лечения сильных кровотечений, но не для возможности проведения неотложных хирургических вмешательств. Так же есть работы, где предлагают вводить андексанет альфа в зависимости от уровня Ха фактора. Андексанет альфа также эффективен при приеме эдоксабана, но одобрения для этого показания все еще нет [77].

Концентрат фактора протромбинового комплекса (КПК) - неспецифический антидот, который пока только проходит исследование, он не влияет на анти-Ха-активность или концентрацию ПОАК в плазме, но высокие дозы FII и FX, содержащиеся в КПК, направлены на подавление антикоагулянтных эффектов ПОАК. Исследования *in vivo* и наблюдательные данные продемонстрировали реверсивный эффект: до 70% пациентов с ПОАК достигают клинически эффективного гемостаза. Следует отметить, что КПК, вероятно должна быть методом выбора при ситуациях, сопровождающихся массивной кровопотерей, при которых коагулопатия требует восполнения факторов свертывания [78,79].

Данные РКИ, сравнивающих концентраты фактора протромбинового комплекса со специфическими антидотами в настоящее время еще не опубликованы. По косвенным данным предполагают лучшие результаты при использовании специфических антидотов [80,81]. После реверсии идаруцизумабом или андексанетом альфа трудности может вызывать «восстановление» активности ПОАК. Особенно часто это происходит у пациентов с высокими исходными уровнями в плазме или хронической кумуляцией из-за нарушения функции почек, когда может быть выражен рефлюкс ПОАК из глубоких компартментов. Следовательно, измерение уровней ПОАК в плазме после применения

специфического может привести к ложно высоким концентрациям, если связанные с антидотом ПОАК растворяются во время обработки образца.

Таким образом пациенты, у которых требуется применение антидотов, требуют непрямого лабораторного мониторинга ПОАК для повышения безопасности и эффективности.

1.7 Применение иХа у особых групп пациентов

1.7.1 Со сниженной функцией почек

Фибрилляция предсердий присутствует у 15–20% пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [82,83]. Нарушения гемостаза у больных с ХБП являются следствием системного накопления уремических токсинов и метаболитических соединений, вызывающих активацию коагуляционного каскада и фибринолитической системы, гиперреактивность тромбоцитов и повреждение эндотелия [16, 84]. Почечная недостаточность также сопровождается хроническим воспалением, которое усиливает порочный круг нарушений гемостаза [17]. Тем не менее, пациентам с ХБП и ФП необходимо проводить антикоагулянтную терапию для предотвращения тромбоэмболических осложнений. Согласно рекомендациям, для таких пациентов предпочтительнее использовать прямые оральные антикоагулянты, а не антагонисты витамина К [3]. Однако поскольку пациенты с поздними стадиями ХБП были недостаточно представлены в основных клинических исследованиях ПОАК, данные об их эффективности и безопасности в этой группе ограничены. В руководствах указано, что клиренс креатинина <30 мл/мин для дабигатрана, ривароксабана и эдоксабана и креатинин сыворотки $>2,5$ мг/дл или клиренс креатинина <25 мл/мин для апиксабана являются противопоказанием для применения ПОАК [85–87] Потенциально у пациентов с прогрессирующей ХБП ПОАК могут иметь дополнительные положительные эффекты, такие как противовоспалительная активность и ангиопротективное

действие, механизм которых был описан ранее. Стоит отметить, что наличие ХБП и необходимость контроля функции почек – одна из частых причин неверной дозировки препарата. Поэтому важно иметь возможность сопутствующего контроля эффективности и безопасности препаратов, особенно у лиц со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

На основании этих предварительных данных, в обновленных американских рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2019 года включена рекомендация класса IIb, которая предусматривает использование апиксабана или варфарина у пациентов с ФП, имеющих оценку по шкале CHA₂DS₂-VASc не менее 2 и находящихся на 5-й стадии ХБП либо на гемодиализе [88]. Напротив, в этой группе пациентов следует избегать дабигатрана, ривароксабана или эдоксабана из-за отсутствия доказательств, демонстрирующих благоприятное соотношение риска и пользы [88].

И европейский и отечественный регуляторы запрещают прием препаратов пациентам с ХБП С5, находящимся на гемодиализе. Отдельные небольшие исследования изучали фармакокинетику ПОАК у пациентов на диализе. Так Winston Wing-Shing Fung и др. оценивали фармакокинетический профиль апиксабана у пациентов на перитонеальном диализе и пришли к выводу, что межиндивидуальная вариабельность требует терапевтического лекарственного мониторинга [89]

1.7.2 С избыточной массой тела

Ожирение связано с повышенным уровнем незапланированных, сердечно-сосудистых и других госпитализаций у пациентов с фибрилляцией предсердий [90].

Исследования подчеркивают, что возникающее при ожирении сложное взаимодействие различных патофизиологических механизмов, включающих изменение гемодинамических, вегетативных и воспалительных реакций и

структурное ремоделирование миокарда, не могут не влиять на фармакокинетику препаратов, используемых для лечения фибрилляции предсердий [91].

Неоднозначные данные приведены и по результатам фармакокинетических исследований пиковых и минимальных концентраций ПОАК в плазме при сравнении нормальных и тучных взрослых [92–95].

Для ПОАК недостаточно данных о долгосрочных исходах, подтверждающих рациональность их применения при ожирении [96–98]. Они кажутся противоречивыми: если в одном обзоре был обнаружен более низкий антитромботический эффект ПОАК при ожирении, то данные исследования AMADEUS показали, что у пожилых пациентов ожирение было связано с хорошим антикоагулянтным контролем [99,100]

Это еще больше усугубляется противоречивыми результатами опубликованных систематических обзоров по этой теме и неравное распределение весовых категорий в клинических исследованиях, таких как ARISTOTLE, ROCKET-AF не добавляет определенности данному вопросу [101,102]. В исследовании ARISTOTLE пациенты с массой тела > 140 кг были недопредставлены и составляли всего 1,4% выборки. При этом популяция людей с аномальной массой тела представляет собой группу потенциального риска пациентов, в которой часть из них не достигает терапевтического диапазона ПОАК [103].

Как Международное общество по тромбозам и гемостазу (ISTH), так и Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) по тромбозам поставили под сомнение использование ПОАК у взрослых с экстремальным ожирением (т.е. ИМТ ≥ 40 кг/м²) из-за крайне ограниченные или отсутствующие клинические данные [97].

ISTH предложил не использовать ПОАК при ИМТ > 40 кг/м² или > 120 кг из-за ограниченности доступных клинических данных [96]. Поскольку повышенный ИМТ является независимым фактором риска возникновения фибрилляции предсердий, режим дозирования препарата является актуальным вопросом для

данных пациентов. Значит возможность мониторинга способна частично разрешить данный вопрос [104].

1.7.3 С наличием онкологического заболевания

Наличие у пациента активного онкологического заболевания и сопутствующей фибрилляции предсердий является камнем преткновения для назначения терапии. Так как сам по себе онкологический процесс влияет на гемостаз, одновременно создавая гипо- и гиперкоагулятивное состояние, не считая межлекарственных взаимодействий с химиотерапевтическим лечением [105]. Сейчас нет, четких рекомендации, как и больших исследований, закрывающих эту «серую» зону.

В метаанализе Iris Parrini и др. , сравнивающий АВК и ПОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан) с точки зрения тромбоемболических осложнений и кровотечений у пациентов с отдаленным и активным раком . Первичными конечными точками были безопасность и эффективность ПОАК по сравнению с АВК. Безопасность как комбинированный результат включала большое кровотечение, геморрагический инсульт, клинически значимое небольшое кровотечение и небольшое кровотечение. Эффективность определялась как комбинированные или некомбинированные исходы и включала венозную тромбоемболию, артериальную тромбоемболию, ишемический инсульт и инфаркт миокарда. Анализ конечных точек проводился у пациентов с отдаленным и активным раком с дополнительным субанализом только пациентов с активным раком. ПОАК показали лучшие результаты по эффективности коэффициент заболеваемости общего количества тромбоемболических событий между АВК и ПОАК составил -0,6921 (95% ДИ: -1,1097, -0,2745) и безопасности (коэффициент заболеваемости для кровотечений между АВК и ПОАК составила -0,43 (95% ДИ: -0,66, -0,20), чем АВК [106]. Различий между типами ПОАК обнаружено не было. Аналогичные результаты были получены у пациентов с активным раком для

всех конечных точек, за исключением клинически значимых незначительных кровотечений.

В исследовании CARAVAGGIO было показано, что апиксабан не уступает НМГ для канцерассоциированных тромбозов и имеет аналогичную частоту кровотечений [107]. В исследовании Hokusai, лечение ВТЭ у пациентов с раком, эдоксабан не уступал НМГ, но частота серьезных кровотечений была выше [108].

Таким образом получается, что пациенты с онкологическим процессом, тоже являются потенциальной группой риска, в которой стоит проводить лабораторный мониторинг терапии ПОАК.

1.8 Побочные эффекты, неэффективность и Ха

Все антикоагулянты связаны с риском геморрагических осложнений, которые могут возникать в различных анатомических областях и различной степени тяжести.

Уже 3 фаза клинических исследований препаратов показала, что они не хуже АВК. Последующий метаанализ из 23 РКИ, подтвердил, что риск внутримозговых кровотечений был значительно ниже при применении всех ПОАК к пациентов с ФП по сравнению с варфарином (отношение шансов в диапазоне 0,31–0,46), в то время как риск крупных кровотечений и ЖКК варьировал для каждого ПОАК. Апиксабан 5 мг, дабигатран 110 мг и эдоксабан 30/60 мг ассоциировались с более низким риском крупных кровотечений по сравнению с варфарином, в то время как ривароксабан и дабигатран 150 мг имели аналогичный риск. Дабигатран в дозе 150 мг, ривароксабан в дозе 20 мг и эдоксабан в дозе 60 мг ассоциировались с более высоким риском ЖКК, в то время как апиксабан в дозе 5 мг и дабигатран в дозе 110 мг ассоциировались с аналогичным риском. Эдоксабан 30 мг ассоциировался с более низким риском ЖКК, но более высоким риском ишемического инсульта, чем варфарин. Апиксабан 5 мг оказался более безопасным в большинстве ситуаций [109].

Другой мета-анализ из 28 исследований сравнивает исходы у пациентов с ФП, получавших ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) в сравнении с АВК, показал, что все три ПОАК значительно снижают риск внутримозговых кровотечений (ОР 0,42, 0,64 и 0,45 соответственно) и ишемического инсульта (ОР 0,96, 0,89, 1,05); апиксабан и дабигатран так же уменьшают риск развития больших кровотечений (ОР 0,83 и 0,72 соответственно) и смертность (ОР 0,65 и 0,63 соответственно). Прием апиксабана ассоциируется со сниженным риском возникновения желудочно-кишечных кровотечений (отношение шансов 0,63), в то время как дабигатран (отношение шансов 1,20) и ривароксабан (отношение шансов 1,24) демонстрируют повышенный риск [110]. Дополнительные недавние систематические обзоры и мета-анализы подтверждают, что среди трех ДОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) апиксабан обладает наиболее благоприятным профилем безопасности, характеризуясь наименьшим риском возникновения крупных кровотечений [111,112].

При этом если в остальных исследованиях профиль безопасности апиксабана был лучше остальных, то в постмаркетинговом исследовании в Японии (STANDARD), была выявлена значительно большая частота НЯ у пациентов, принимавших апиксабан. В последующем исследователи это связывали с критериями снижения дозы) [113]. При этом профили эффективности у препаратов были сравнимы [114,115].

Для стратификации риска кровотечения у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, доступно несколько клинических систем оценки: ATRIA, ORBIT, NBP, HAS-BLED

Шкала HAS-BLED, вероятно, является наиболее широко используемой шкалой в популяции пациентов с ФП, которая широко валидирована в больших когортах и во многих важных подгруппах пациентов [116].

Значения HAS-BLED ≥ 3 связана с высоким риском кровотечения [3]. Однако, как недавно показали Barnett Griness et al., показатель HAS-BLED показывает наихудшую эффективность среди различных доступных показателей с площадью под кривой (AUC) 0,5765 по сравнению со значением 0,6263 показателя ORBIT или

с этим значением. 0,6579 балла для шкалы из 9 переменных: мужской пол, анемию, тромбоцитопению ($<99 \times 10^3$ /мкл.), одновременную антитромбоцитарную терапию, гипертонию, предшествующее большое кровотечение, факторы риска падения, низкий уровень холестерина. и низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации. Пока последняя проходит валидацию [117]. В других исследованиях профили шестибальных шкал были несколько лучше, ORBIT (AUC = 0.706), HAS-BLED (AUC = 0.648), ATRIA (AUC = 0.645), тем не менее сейчас активно ведутся исследования по разработке и валидации других шкал [118].

Были опубликованы международные рекомендации, помогающие клиницистам контролировать кровотечения, связанные с приемом антикоагулянтов, но проблема все равно остается актуальной [119–121]. Во Франции с 2007 по 2018 г, число госпитализаций в ОРИТ по поводу кровотечения вне мозговой локализации увеличилось с 3.2 до 5.8 на 1000 человек из них 7% принимали ПОАК. Среди пациентов принимавших ПОАК 67% имели ЖКК [122]. Частота крупных ЖКК в отечественном регистре РЕГАТА составила 1,42/100 пациенто-лет [123].

Одним из ключевых факторов риска у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, являются кровотечения в анамнезе. К другим значимым факторам риска относят пожилой возраст, заболевания печени, почечная недостаточность, рак, тромбоцитопения, одновременный прием антитромбоцитарных препаратов и чрезмерная антикоагулянтная терапия на фоне неадекватно высоких доз ПОАК [124,125].

Имеющиеся у пациента, но клинически не проявляющиеся поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей, всегда следует учитывать в случае кровотечений. При возникновении кровотечения, связанного как с АВК, так и с ПОАК, повышается вероятность обнаружить неопластический процесс в соответствующей локализации. Таким образом, перед началом приема пероральных антикоагулянтов пациентам следует провести скрининг колоректального рака в соответствии с возрастом [126,127].

Кроме безопасности у данных препаратов следует оценивать их эффективность: риск повторного инсульта, системной эмболии любой локализации. Как уже упоминалось выше, некоторые исследования показали снижение риска ишемического инсульта при применении ПОАК по сравнению с АВК.

Исследование, ретроспективно оценивающее риски недостаточной эффективности для пациентов, принимающих данные препараты и имеющих заболевание печени, показало преимущество ПОАК перед АВК, тем не менее встречаются пациенты с недостаточной эффективностью. Заболеваемость ишемическим инсультом/системной эмболией на 100 человеко-лет составила 2,2, 1,4, 2,6 и 4,4 для ПОАК в целом, апиксабана, ривароксабана и варфарина соответственно [128]. В то же время в другом исследовании отношение рисков ишемического инсульта или системной эмболии были ниже для апиксабана (ОР 0.55), чем для варфарин и сравнимы для ривароксабана (ОР 0.83, $p = 0,187$). Это показывает необходимость мониторинга данных препаратов, для повышения их эффективности и снижения затрат, связанных с недостаточной безопасностью и эффективностью [129,130].

Лабораторный мониторинг так же мог быть полезен, если учитывать низкую комплаентность к пожизненному лечению. исследования сообщали о частоте прекращения лечения в диапазоне от 17,9% до 27,4% через 3 месяца до 4,5–14,9% через 2 года наблюдения [131,132]. Кроме того, в одном исследовании, основанном на международном реестре, почти 40% случаев прекращения приема ПОАК произошли в течение первых 4 месяцев. Важно отметить, что при средней продолжительности лечения пациентов с ФП, составлявшей 182 дня, отмена ПОАК ассоциировалась с повышенным риском ишемического инсульта или системной эмболии [133]. А в исследовании Mark Alberts и др. риск ишемического инсульта или системной эмболии как комбинированного исхода был на 42% выше через 24 мес наблюдения в группе пациентов, продолжавших прием препаратов, чем в группе людей, их прекративших прием [134].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая часть исследования

Диссертационное исследование проведено на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – профессор Е.В. Ших) в Госпитале ветеранов войн №3 ДЗ г. Москвы и ФГБУ "Поликлиника №3" Управления делами Президента Российской Федерации в период с июня 2021 г. по сентябрь 2021гг.

Критерии включения в исследование:

- Подписание пациентом информированного согласия.
- Возраст пациента от 18 лет;
- Установленный диагноз: неклапанная фибрилляция предсердий, CHADS2-VASc ≥ 2 баллов;
- Терапия ривароксабаном или апиксабаном более 6 месяцев;

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены);
- Беременность, кормление грудью;
- Острые состояния, связанные с нарушением функции внутренних органов (ОПН, ОСН);
- Повышенная чувствительность к ривароксабану, апиксабану или любым вспомогательным компонентам препарата;
- Клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения;

- Почечная недостаточность при КК <15 мл/мин (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- Наличие противопоказаний или ограничений к назначению препарата
- Участие в клинических испытаниях в течение 30 дней до момента включения;
- Алкогольная или наркотическая зависимость в течение 3 лет до момента включения;
- Ожидаемая продолжительность жизни менее 2 лет;
- Установленные ВИЧ-инфекция, гепатиты В, С
- Необходим постоянный прием НПВС, сильных ингибиторов или индукторов СYP3A4

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- Хирургическое вмешательство;

2.2 Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы

Согласно критериям включения и невключения, с учетом критериев исключения, в исследовании участвовали 102 больных. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена на Таблице 2. Основная возрастная группа пациентов, участвовавших в исследовании, составила 61 человека старше 75 лет, что превышает половину от общего числа участников (59,8%). Почти каждый третий пациент находился в возрастной категории от 61 до 75 лет (32 человека, 31,4%). Только 8,8% выборки составили пациенты в возрасте от 46 до 60 лет (9 человек).

Средний возраст всех пациентов составил 78,5 лет. Среди участников исследования, принимавших препараты, не было ни одного младше 45 лет, это связано с критериями включения, так как фибрилляция предсердий редко выявляется в этой возрастной группе.

Соотношение полов в исследуемой группе составляет примерно 1:1 (48,7% мужчин и 51,3% женщин; $z = 0,280$, $p = 0,389$).

В большинстве случаев у пациентов был установлен основной диагноз — постоянная форма фибрилляции предсердий (58,8%, или 60 человек), тогда как 41,2% (42 человека) имели пароксизмальную форму. Неподтвержденный диагноз атеросклеротического кардиосклероза не учитывался, только у 25 участников (24,5% от группы) была верифицирована ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз был диагностирован у 9 человек (8,82%). У 12 пациентов был зафиксирован сочетанный диагноз стенокардии напряжения (11,76%), при этом стенокардия II и III функционального класса наблюдалась у 6 человек (5,88%). 11 пациентов имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, произошедшее до назначения антикоагулянтов (Ривароксабан и Апиксабан) (10,78%).

Среди фоновых заболеваний сахарный диабет, инсулиннепотребный, составил 29,41%, у 30 человек, была диагностирована ХОБЛ у 7 человек (6,86%), так же у одного человека имелась астма. Чаще всего, в 94,12% случаев (96 человек), встречалась артериальная гипертензия. Среди этих пациентов у 12 человек (11,76%) была 2 стадия артериальной гипертензии, у 84 человек (82,35%) — 3 стадии.

Среди сопутствующей патологии стоит отметить наличие онкологический заболевания, локализации, не связанной с высоким риском кровотечения, в стадии ремиссии и анемию легкой степени.

Таблица 2 - Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=102)

Показатель	Вся группа (n=102)		Принимающие апиксабан (n=46)		Принимающие ривароксабан (n=56)	
	Количество в группе	Доля в группе (%)	Количество в группе	Доля в группе (%)	Количество в группе	Доля в группе (%)
Средний возраст М (σ), лет	77,8(8,7)		77,7(9,4)		78,2(8,1)	
в т.ч. 46-60 лет	9	8,8	4	8,70	5	8,93
61-75 лет	32	31,4	14	30,43	18	32,14
Старше 75 лет	61	59,8	28	60,87	33	58,93
Женщины	52	51	25	54,35	27	48,21
Мужчины	50	49	21	45,65	29	51,79
Основной диагноз Форма фибрилляции предсердий						
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	42	41,2	21	45,65	21	37,50
Постоянная форма фибрилляции предсердий	60	58,8	25	54,35	35	44,64

Продолжение таблицы 2

Заболевания сердечно-сосудистой системы						
ИБС:						
Постинфарктный кардиосклероз	9	8,82	6	13,04	3	5,36
Стенокардия напряжения	12	11,76	7	15,22	5	8,93
в т.ч. II ф.к.	6	5,88	4	8,70	2	3,57
в т.ч. III ф.к.	6	5,88	3	6,52	3	5,36
Последствия ОНМК	11	10,78	7	15,22	4	7,14
Артериальная гипертензия	96	94,12	43	93,48	53	94,64
в т.ч. 2 стадии	12	11,76	5	10,87	7	12,50
в т.ч. 3 стадии	84	82,35	38	82,61	46	82,14
Хроническая сердечная недостаточность	76	74,51	34	73,91	42	75,00
в т.ч. НК 2а	68	66,67	31	67,39	37	66,07
в т.ч. НК 2б	8	7,84	3	6,52	5	8,93

Продолжение таблицы 2

Фоновое заболевание						
СД 2 типа	30	29,41	13	28,26	17	30,36
ХОБЛ	7	6,86	4	8,7	3	5,36
Бронхиальная астма	1	0,98	1	2,17	0	

Статистически значимой разницы по основным клиническим характеристикам между больными получавшими аписабан и ривароксабан не отмечалось.

Все больные получали ингибиторы X фактора: аписабан и ривароксабан. В Таблице 3 представлена характеристика проводимой антитромботической терапии. Длительность терапии в среднем составила 28 ± 5 месяцев, минимально пациент принимал препарат 10 месяцев, максимально 42 месяца.

Таблица 3 - Характеристика больных по принимаемым ингибиторам X фактора

	Количество больных	Доля от всей группы (%)
Аписабан 5 мг/с	28	27,45
Аписабан 10 мг/с	18	17,65
Ривароксабан 10 мг/с	9	8,82
Ривароксабан 15 мг/с	26	25,49
Ривароксабан 20 мг/с	21	20,59
Средняя продолжительность терапии (мес.) M (σ)	28 (5) ¹	
В т. ч.		
6 мес-1 год	16	15,69
1–2 года	28	27,45
Более 2 лет	58	56,86

¹ – Критерий Шапиро-Уилка 0,802

Для лечения имеющихся у пациентов сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний пациенты принимали и иные препараты, кроме ингибиторов X фактора, информация об этом представлена в Таблице 4.

Таблица 4 - Информация о сопутствующих лекарственных средствах пациентов, получавших иХа

Препарат	Количество больных	Доля от всей группы (%)
Бета-адреноблокаторы	85	83,33
иАПФ	37	36,27
БРА	47	46,07
Статины	58	56,86

Продолжение таблицы 4

БКК		
Производные дигидропиридина	11 5	10,78 4,9
Производные фенилалкиламина		
Диуретики	8	7,84
Пероральная сахароснижающая терапия	30	29,41

Более половины пациентов принимали бета-адреноблокаторы (83,33%), почти половина получали БРА (46,07%), и чуть более 36% принимали иАПФ. Статины получали более половины пациентов – 58 человек (56,86%). На блокаторы кальциевых каналов и диуретики пришлось 15,68% и 7,84% соответственно. Все пациенты с диагнозом Сахарный диабет 2 типа принимали пероральную сахароснижающую терапию это 30 человек. Один человек одновременно принимал ацетилсалициловую кислоту.

При включении в исследование почечная экскреторная функция (уровень креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации) оценивалась у всех пациентов. В Таблице 5 представлены данные о почечной функции участников исследования на момент включения.

Таблица 5 - Почечная функция у пациентов принимающих иХа (n=102)

Стадия ХБП ¹	Количество больных	Доля от всей группы (%)
1	1	0,98
2	17	16,67
3А	20	19,61
3В	64	62,74

1-стадия ХБП определялась по формуле СКД-ЕРІ, рекомендованной для первичной оценки и мониторинга функции почек в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Хроническая болезнь почек» 2021 год

Ни у одного человека, включенного в исследование, не была обнаружена нормальная функция почек. ХБП 1 стадии была зафиксирована у 1 (1,0%)

пациента, ХБП 2 стадии - у 17 (16,67%) , у 20 (19,61%) пациентов диагностирована 3А стадия; у 64 (62,74%)– стадия ХБП 3В.

Общий клинический и биохимический (общий белок, билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глюкоза, общий холестерин, креатинин) анализы крови, а также общий анализ мочи (лейкоциты, эритроциты, рН, белок, билирубин, глюкоза) были выполнены всем пациентам, включенным в исследование. Лабораторные показатели не выходили за референсные пределы или в целом отражали состояния больных, связанные с основными и/или сопутствующими заболеваниями. Большая часть пациентов имели результаты анализа кала на скрытую кровь, ЭХО КГ, УЗИ вен нижних конечностей, ЭГДС, КФС, коагулограммы. Средние значения показателей клинического анализа крови представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Значения показателей клинического анализа крови при включении пациентов в исследование, принимающих иХа

Показатель	М	σ	Критерий Шапиро-Уилка
Количество эритроцитов (10^{12} ед/л)	5,55	0,89	0,184
Гемоглобин общий (г/л)	129,12	12,57	0,201
Количество тромбоцитов (10^{12} ед/л)	235,64	55,78	0,09
Количество лейкоцитов (10^9 ед/л)	6,08	1,37	0,131

По результатам исследования клинического анализа крови можно сделать выводы об отсутствии значимой для исследования патологии и соответствии критериям включения и не включения.

Средние значения показателей биохимического анализа крови представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Значения показателей биохимического анализа крови при включении пациентов в исследование

Показатель	М	σ	Критерий Шапиро-Уилка
Общий белок (г/л)	75,4	7,01	0,755
Общий билирубин (мкмоль/л)	11,7	3,32	0,74
Глюкоза (ммоль/л)	6,42	1,04	0,356
Общий холестерин (ммоль/л)	5,3	2,75	0,652
Аспартатаминотрансфераза (ЕД/л)	21,9	6,37	0,476
Аланинаминотрансфераза (ЕД/л)	21,9	8,0	0,933
Мочевина (ммоль/л)	7,32	1,29	0,792
Креатинин (мкмоль/л)	101,8	14,6	0,147

Результаты исследования биохимического анализа крови свидетельствуют об отсутствии значимой для исследования патологии и соответствии критериям включения и не включения.

Средние значения показателей клинического анализа мочи представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Лабораторные значения клинического анализа мочи при включении пациентов в исследование

Показатель	Значение	Критерий Шапиро-Уилка
Удельный вес; М (σ)	1,021(0,068)	0,915
рН; М (σ)	6,402(0,708)	0,692
Протеинурия (число пациентов; доля в группе)	87 (85,3%)	
Белок (г/л); М (σ)	0,17(0,012)	0,427
Глюкозурия (число пациентов; доля в группе)	19(18,63%)	

Продолжение таблицы 8

Глюкоза(ммоль/л); М (σ)	0,113(0,071)	0,81
Эритроциты: 0–2 в п.зр. (число пациентов; доля в группе)	97(96,07%)	
Эритроциты: 3–5 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	0	
Эритроциты: 5–25 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	1(3,26%)	
Эритроциты: >25 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	4(1,81%)	
Лейкоциты: 0–2 в п.зр. (число пациентов; доля в группе)	78 (76,47%)	
Лейкоциты: 3–5 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	19 (18,63%)	
Лейкоциты: 5–25 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	3 (2,94%)	
Лейкоциты: >25 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	2 (1,96%)	

В исследуемой группе средние значения удельного веса составили 1,021 ($\pm 0,168$), а уровень глюкозурии равнялся 0,113 ммоль/л ($\pm 0,071$). Из 102 пациентов, получавших иХа, протеинурия была зарегистрирована у 87 человек (85,3%), при этом содержание белка в моче составило 0,17 г/л ($\pm 0,012$). У 78 (76,47%) пациентов было зафиксировано 0–2 лейкоцита в поле зрения; 3–5 лейкоцитов было обнаружено у 19 пациентов (18,63%); 5–25 лейкоцитов – у 3 человек (2,94%); более 25 лейкоцитов – у 2 пациентов (1,96%). 0–2 эритроцита в поле зрения было выявлено у 97 (96,07%) пациентов; 3–5 эритроцитов не было обнаружено ни у одного пациента; только у 1 пациента (3,26%) было найдено 5–25 эритроцитов в поле зрения; более 25 клеток – у 4 пациентов (1,81%). Среднее значение рН составило 6,402 ($\pm 0,708$).

У больных с эритроцитурией более 5 в поле зрения, для уточнения уровня эритроцитурии проводился анализ крови по Нечипоренко, за микрогематурию принимали количество эритроцитов выше 1000 в 1 мл мочи. Таким образом после

проведенного дополнительного исследования мочи микрогематурия была обнаружена у 3 больных.

Согласно результатам лабораторного исследования мочи, можно констатировать отсутствие значимой патологии и соответствие пациента критериям включения или невключения в протокол данного исследования.

Таким образом, группа пациентов, включенных в исследование, соответствовала критериям включения и не включения, и в целом по основным, сочетанным и сопутствующим заболеваниям не отличалась от группы больных с фибрилляцией предсердий данных возрастных категорий.

2.3 Клиническая характеристика группы сравнения

Для уточнения особенностей изменения активности X фактора у людей с ССЗ уровень был определен в группе 38 человек. Клиническая характеристика группы приведена ниже в Таблице 9 [135].

Среди пациентов, имеющих ССЗ, но не принимавших ривароксабан или апиксабан не было ни одного младше 60 лет, средний возраст составил 74,25 лет. Примерно равное число пациентов были в группах 61–75 лет и старше 75 лет 18 (47,37%) и 20 (52,63%). При этом соотношение мужчин и женщин составило практически 1:1.

В группе пациентов, имеющих сопутствующее ССЗ, при этом не принимающих иХа, у всех пациентов была артериальная гипертензия. С первой стадией было 4 человека (13,16%), со второй – 19 (60,53%), с третьей – 8 (26,31%). Практически каждый четвертый имел стенокардию напряжения 2 ФК. 15 человек имели фоновым заболеванием сахарный диабет 2 типа (38,71%), 2 человека – ХОБЛ (6,45%).

Таблица 9 – Клиническая характеристика больных контрольной группы (пациенты с ССЗ, не принимавшие Ривароксабан или Апиксабан) (n=38)

Показатель	Количество в группе	Доля от всей группы (%)
------------	---------------------	-------------------------

Продолжение таблицы 9

Средний возраст	74,25 лет	
61–75	18	47,37
Старше 75	20	52,63
Женщины	17	44,74
Мужчины	21	54,84
Основной диагноз		
ИБС	10	26,31
Постинфарктный кардиосклероз	2	6,45
Стенокардия напряжения	10	26,31
в т.ч. II ф.к.	10	26,31
Фоновое заболевание		
СД 2 типа	15	38,71
ХОБЛ	2	6,45
Артериальная гипертензия	38	100
в т.ч.1 стадии	5	13,16
в т.ч.2 стадии	23	60,53
в т.ч.3 стадии	10	26,31

Таблица 10 – Почечная функция у пациентов не принимающих иХа (n=38)

Стадия ХБП	Количество больных	Доля от всей группы (%)
2	11	28,95
3А	20	52,63
3В	8	21,05

Почечная функция в группе сравнения описано в таблице 10. Среди пациентов, имеющих ССЗ, но не принимающих иХа никто из пациентов не имел

нормальной функции почек или ХБП С1. Практически каждый третий пациент был с диагнозом ХБП С2 (28,95%), незначительно больше половины пациентов имели ХБП С3а (52,63%) и 8 человек (21,05%) ХБП С3б.

В группе людей, имеющих сопутствующие ССЗ, но не принимающих иХа, принимали группы препаратов, описанные в Таблице 11.

Таблица 11 – Сведения о сопутствующих лекарственных препаратах у пациентов, имеющих ССЗ

Препарат	Количество больных	Доля от всей группы (%)
Бета–адреноблокаторы	17	44,74
иАПФ	18	47,37
БРА	20	52,63
Статины	24	63,16
Ацетилсалициловая кислота	10	26,32
БКК		
Производные дигидропиридина	4	10,53
Производные фенилалкиламина	2	5,26
Диуретики	11	28,95
Пероральная сахароснижающая терапия	15	39,47

Практически равное число пациентов принимали блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (52,63% и 48,39% соответственно). Бета–адреноблокаторы применяла почти половина участников (44,74%). 24 пациента, что составляет 63,16%, принимали статины, тогда как ацетилсалициловую кислоту получали 10 человек. Блокаторы кальциевых каналов назначались 6 участникам (15,79%), диуретики — 11 пациентам (28,95%), а 15 больным (39,47%) применяли пероральные сахароснижающие препараты.

Ниже в Таблицах 12, 13, 14 представлены средние значения показателей клинического, биохимического анализа крови, клинического анализа мочи.

Таблица 12 – Лабораторные показатели клинического анализа крови при включении пациентов в контрольную группу

Показатель	М	σ	Критерий Шапиро–Уилка
Количество эритроцитов(10^{12} ед/л)	4,51	0,45	0.252
Гемоглобин общий (г/л)	134,23	14,17	1.028
Количество тромбоцитов(10^{12} ед/л)	237,51	70,858	0.961
Количество лейкоцитов(10^9 ед/л)	6,23	1,6	0.094

Таблица 13 – Лабораторные показатели биохимического анализа крови при включении пациентов в контрольную группу

Показатель	М	σ	Критерий Шапиро–Уилка
Общий белок (г/л)	70,9	7,01	0.207
Общий билирубин (мкмоль/л)	11,72	3,32	0.869
Глюкоза (ммоль/л)	6,13	0,93	0.455
Общий холестерин (ммоль/л)	6,4	1,85	0.194
Аспаратаминотрансфераза (ЕД/л)	22,93	7,74	0.285
Аланинаминотрансфераза (ЕД/л)	22,41	6,69	0.616
Мочевина (ммоль/л)	7,13	1,75	0.87
Креатинин (мкмоль/л)	99,8	14,25	0.461

Таблица 14 – Лабораторные показатели клинического анализа мочи при включении пациентов в исследование

Показатель	Значение	Критерий Шапиро–Уилка
Удельный вес; М (σ)	1,019(0,074)	0.382
pH; М (σ)	5,802(0,502)	0.842
Лейкоциты: 0–2 в п.зр. (число пациентов; доля в группе)	11(28,95%)	
Лейкоциты: 3–5 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	4(10,53%)	
Лейкоциты: 5–25 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	1 (2,63%)	
Эритроциты: 0–2 в п.зр. (число пациентов; доля в группе)	1 (2,63%)	
Эритроциты: 3–5 в п. зр. (число пациентов; доля в группе)	1 (2,63%)	
Протеинурия (число пациентов; доля в группе)	11 (28,95%)	
Белок (г/л); М (σ)	0,35(0,042)	0.561
Глюкозурия (число пациентов; доля в группе)	10(26,3%)	
Глюкоза(мМоль/л); М (σ)	0,218(0,054)	0.27

В группе сравнения, включающей 38 пациентов, среднее значение удельного веса составило 1,019 ($\pm 0,074$). Протеинурия, исключая микрогематурию, обнаружена у 28,95% пациентов (11 человек). Медиана белка в моче среди пациентов с протеинурией составил 0,35 г/л ($\pm 0,042$), а уровень глюкозурии – 0,218 мМоль/л ($\pm 0,054$). Были также оценены показатели лейкоцитурии и эритроцитурии. Лейкоцитурия была выявлена у 28,95% пациентов (11 человек), причем у 10,53%

их количество составляло 3–5 клеток в поле зрения (4 человека), а у 2,63%–5–25 клеток (1 человек). Среднее значение рН мочи составило 5,802 ($\pm 0,502$).

По основным клиническим, лабораторным показателям, препаратам, принимаемых для лечения сопутствующих ССЗ в исследуемой группе и группе сравнения статистически значимо не отличаются.

2.4 Клиническая характеристика контрольной группы

Для уточнения референтных значений уровня X фактора в данном исследовании его уровень был определен в группе добровольцев. Клиническая характеристика группы приведена ниже. Для уточнения референтных значений X фактора, был определен у 30 здоровых добровольцев.

В контрольную группу пациентов без сопутствующих заболеваний набирались пациенты до 35 лет, поэтому они попали в две категории ‘менее 25’ и ‘от 25 до 45 лет’. Средний возраст составил 28,4 года, при том, что 80% пациентов были в категории ‘от 25 до 45 лет’ (24). В этой группе пациентов мужчин (56,67%) было немного больше, чем женщин (43,33%). Среди молодых пациентов контрольной группы основными диагнозами у 9 человек был гастрит вне обострения (26,67%).

Молодые пациенты постоянную терапию лекарственными препаратами не получали.

Таблица 15 – Клиническая характеристика больных контрольной группы (молодые без сопутствующих ССЗ) (30)

Показатель	Количество в группе	Доля от всей группы (%)
Средний возраст	28,4 лет	
Менее 25	6	20
25–45	24	80
Женщины	13	43,33

Продолжение таблицы 15

Мужчины	17	56,67
Основной диагноз		
Гастрит (различных этиологий, вне обострения)	8	26,67

Таблица 16 – Параметры клинического анализа крови при включении пациентов в контрольную группу

Показатель	М	σ	Критерий Шапиро–Уилка
Количество эритроцитов(10^{12} ед/л)	4,21	0,71	0,87
Гемоглобин общий (г/л)	128,95	10,02	0,71
Количество тромбоцитов(10^{12} ед/л)	221,7	40,95	0,91
Количество лейкоцитов(10^9 ед/л)	6,05	1,1	0,43

Таблица 17 – Параметры биохимического анализа крови при включении пациентов в контрольную группу

Показатель	М	σ	Критерий Шапиро–Уилка
Глюкоза (ммоль/л)	5,91	0,41	0,57
Общий холестерин (ммоль/л)	4,7	0,9	0,88
Аланинаминотрансфераза (ЕД/л)	20,1	2,51	0,77
Аспартатаминотрансфераза (ЕД/л)	19,2	3,12	0,21

Таблица 18 – Параметры клинического анализа мочи при включении пациентов в контрольную группу

Показатель	Значение	Критерий Шапиро–Уилка

Продолжение таблицы 18

Удельный вес; М (σ)	1,019(0,074)	0,75
pH; М (σ)	5,703(0,402)	0,23
Эритроциты: 0–2 в п.зр. (число пациентов; доля в группе)	2(6,06%)	
Лейкоциты: 0–2 в п.зр. (число пациентов; доля в группе)	2(6,06%)	
Глюкозурия (число пациентов; доля в группе)	0	
Протеинурия (число пациентов; доля в группе)	0	

В общем и биохимическом анализе крови, анализе мочи статистически все показатели находились в рамках референсных значений.

Таким образом, группу добровольцев отобранных для определения референтных уровней X фактора можно считать практически здоровыми.

2.5 Методы исследования

2.5.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

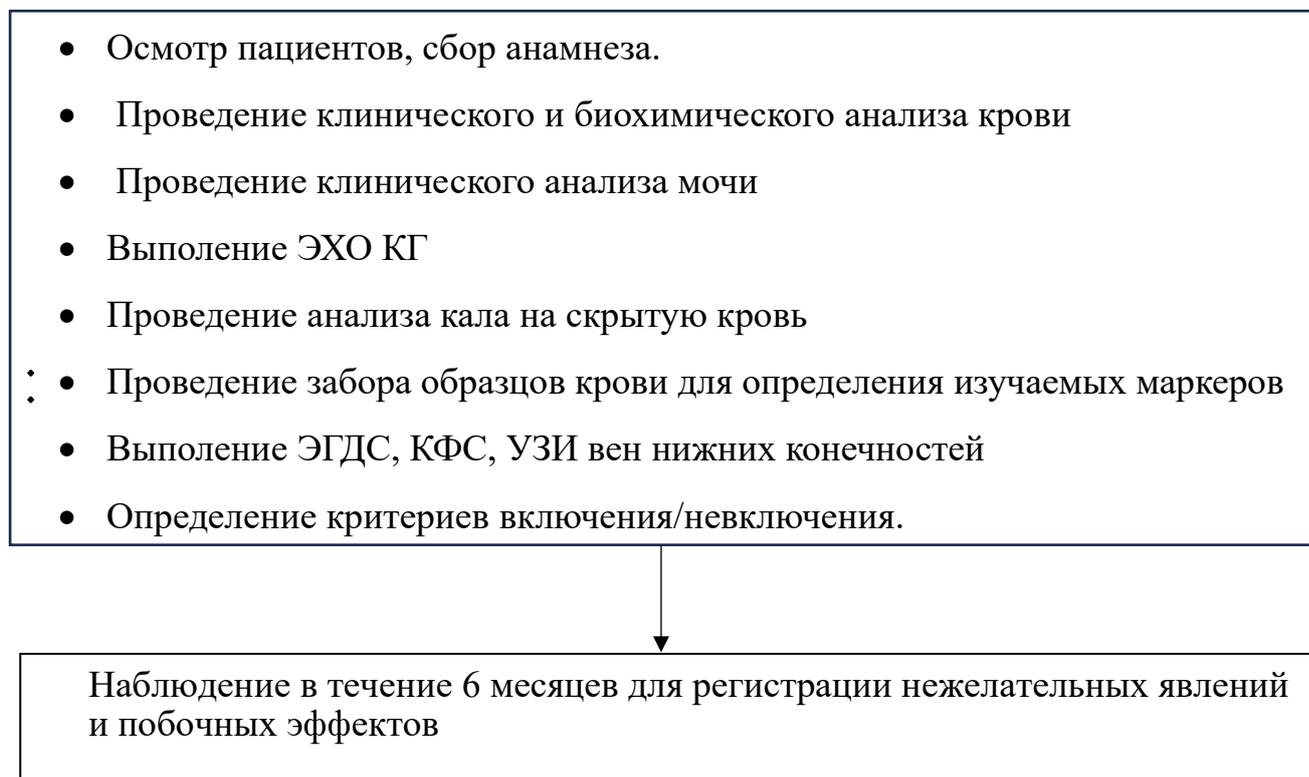


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен клинический осмотр со сбором жалоб, анамнеза жизни и заболевания.

Общий и биохимический анализ крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глюкоза, общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи (лейкоциты, эритроциты, pH, белок, глюкоза), коагулограмма (АЧТВ, тромбиновое время, МНО, протромбин), так же пациентам, принимавшим иХа, с проводилось эхокардиографическое исследование, эзофагогастродуоденоскопия, колонофиброскопия, анализ кала на скрытую кровь, УЗИ вен нижних конечностей. исследование исследование анти-Ха активности, и уровня X фактора.

Объем дополнительных лабораторных и инструментальных исследований определялся диагнозами пациентов.

2.5.2 Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови

Гематологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе «ADVIA 2120» (Siemens, США).

За референтные значения принимались показатели, принятые лабораторией: количество эритроцитов – $3,8 - 5,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин общий – 126–174 г/л, количество лейкоцитов – $4,0 - 9,0 \times 10^9/л$, количество тромбоцитов – 150 – 400 $\times 10^9/л$, гематокрит – 37,0 – 51,0 %

Биохимический анализ крови

Биохимические показатели, в том числе уровень креатинина в крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе выборочного действия «Advia-1800» (Siemens, США). Использовали коммерческие оригинальные реагенты для биохимических анализаторов серии «Advia» (Siemens, США). За референтные значения принимались нормальные показатели, принятые лабораторией: мочевины – 3,5–12,0 ммоль/л, креатинин – 58–110 мкмоль/л, общий белок – 66,0 – 83,0 г/л, общий билирубин – 5,0–21,0 мкмоль/л, общий холестерин – 0,00–5,2 ммоль/л, глюкоза – 4,1 – 5,9 ммоль/л, АЛТ – 0 – 50 ЕД/л, АСТ – 0 – 50 ЕД/л.

Общий анализ мочи

Для проведения клинического анализа мочи использовалась средняя утренняя порция мочи. Как общий анализ мочи, оценка протеинурии проводились на автоматическом анализаторе «CLINITEK Novus» (Siemens Healthcare Diagnostics, США) с использованием кассет «CLINITEK Novus 10» (Siemens Healthcare Diagnostics, США).

За референтные значения принимались нормальные показатели, принятые лабораторией: pH – 4,5–8, белок – 0 г/л, глюкоза – 0 ммоль/л, количество эритроцитов – 0 мг/л, количество лейкоцитов – 0–3 в поле зрения.

Исследование концентрации X фактора и анти-Ха активности

Заборы крови производились в вакутайнеры содержащие в качестве антикоагулянта натрия цитрат в соотношении с плазмой 1:9 утром, натощак, до

приема препаратов для определение минимальной анти-Ха активности (в точке минимальной равновесной концентрации препарата) и через 2–4 часа после приема лекарственного препарата для определения максимальной анти-Ха активности (в точке максимальной равновесной концентрации). После забора в течение 45 минут после забора производилось центрифугирование образцов крови 15 минут при 3000 оборотов/мин, аликвоты плазмы в последующем подвергались заморозке и хранению при температуре -78°C . Исследование проводились в течение 1 месяца после забора в крови.

Исследование концентрации X фактора

Исследование концентрации X фактора сыворотке крови проводили методом фотоколориметрии на автоматическом анализаторе Chem Well 2900 (производство США) при помощи реактивов для определения концентрации X фактора – «AssaySense Human Factor X (FX) Cpromogenic Activity Assay Kit» (AssayPro, США).

Исследование анти-Ха активности

Анти-Ха активность определяли хромогенным методом на автоматическом анализаторе Chem Well 2900 (производство США) при помощи реактивов «TECHNOCHROM[®] anti-Ха» (Tecnoclone, Австрия). Минимальная определяемая анти-Ха активность составляла для ривароксабана 10 нг/мл, для апиксабана до 20 нг/мл, и определяемых уровнях анти Ха– активности 10–700 нг/мл для ривароксабана и 20–700 нг/мл для апиксабана.

Для калибровки и контроля качества проводимого исследования использовали калибраторы и контрольные образцы плазмы TECHNOVIEW Rivaroxaban[®] и TECHNOVIEW Apixaban[®]

2.5.3 Инструментальные методы исследования

Инструментальные исследования проводились по показаниям, для уточнения критериев включения, не включения и/или развития у больных нежелательных явлений.

Электрокардиография

Электрокардиографическое исследование у пациентов проводилось на кардиографе MAC 1200 (GENERAL ELECTRIC, США).

Гастроскопия, видеокOLONOSКОПИЯ

Для проведения гастро и видеокOLONOSКОПИИ использовались аппараты Olympus GIF-Q180 и Olympus Q-150 (Olympus, Япония) соответственно.

УЗИ, Эхокардиография

Ультразвуковое и эхокардиографические исследования проводились на аппарате Phillips Epiq-5 (Phillips, Нидерланды). Фракция выброса оценивалась по Simpson.

2.6 Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистической программы «MedCalc» версия 18.11. для Windows XP Vista. Нормальность распределения полученных данных определяли по критерию Шапиро–Уилка. При наличии нормального распределения результаты представляли в виде среднего значения (M) и среднеквадратичного отклонения (σ). Достоверность разницы значений определяли по критерию Стьюдента (t). При отсутствии нормального распределения значения представляли в виде медианы (Mo), минимального (Min) и максимального (Max) значения показателей, доверительного интервала 95% или значений 25%–75% перцентиля. Статистическую значимость разницы значений в данном случае оценивали по критерию Манна–Уитни. Достоверность распределение больных в группах

оценивали по критерию χ^2 или критерию Фишера, или по критерию z . Для изучения корреляции между числовыми значениями использовали корреляцию по Пирсону, или коэффициент ранговой корреляции Спирмена при проведении корреляции количественного признака с качественной характеристикой. Для выявления прогностической ценности использовался ROC–анализ. При оценке статистической значимости результатов исследования принимали ошибку I типа (α) равную 0,05 и ошибку 2 типа (β) равную 0,2, при вероятности ошибки $p \leq 0,05$ результат проводимого статистического анализа считался статистически значимым.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Концентрация X фактора в исследуемой группе больных, группе сравнения и контрольной группе

В соответствии с задачами исследования была определена концентрация X фактора в плазме крови у 102 пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора (иХа) (46 больных, принимавших апиксабан, и 56 пациентов, принимавших ривароксабан), у 38 пациентов с ССЗ, не получавших иХа (группа сравнения) и 30 здоровых добровольцев (контрольная группа). Результаты исследования представлены в таблице 19 [136,137].

Референтные значения X фактора в плазме крови были установлены по результатам исследования контрольной группы. Распределение больных по уровню X фактора в этой группе представлены на рисунке 2 [136,137].

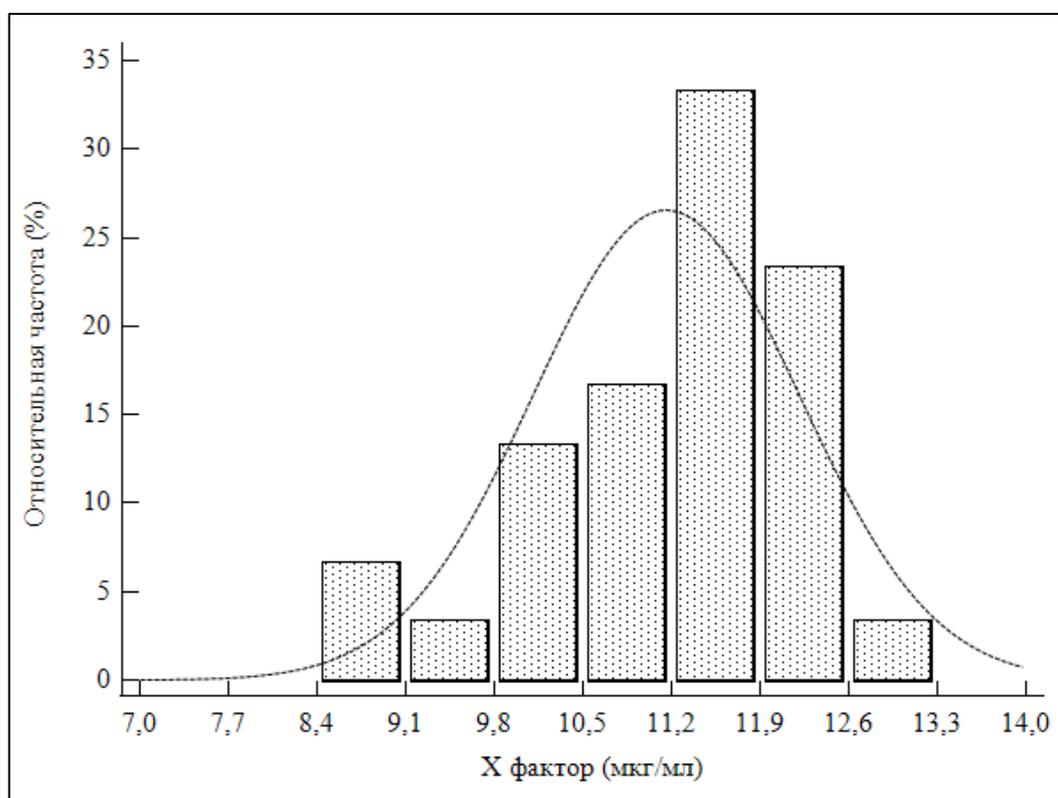


Рисунок 2 – Распределение добровольцев в контрольной группе по уровню X фактора в плазме крови (n=30)

Таблица 19 – Концентрация X фактора в плазме крови (мкг/мл) в исследуемой группе, группе сравнения и контрольной группе

Группа	Min.	Max	M	σ	m	95% ДИ для среднего	Mo	95% ДИ для медианы	Критерий Шапиро — Уилка для нормального распределения.
Контрольная группа (n=30)	8,6	12,6	11,2	1,05	0,19	10,8 – 11,6	11,3	10,8 – 11,7	0,0889
Группа сравнения (n=38)	8,5	12,9	11,5	0,95	0,15	11,2 – 11,8	11,7	11,3 – 11,9	0,006
Больные получившие аписабан (n=46)	2,4	19,8	11,3	4,1	0,6	10,1–12,5	11,5	9,9 – 13,4	0,7637
Больные получившие ривароксабан (n=56)	4,7	20,8	12,1	3,97	0,53	11,0 – 13,2	11,6	10,9 – 13,8	0,7206

1 – достоверность разницы с контрольной группой по критерию t (Стьюдента) – $p \leq 0,05$

2 – достоверность разницы с группой сравнения по критерию Манна–Уитни – $p \leq 0,05$

3 – достоверность разницы между больными получавшими аписабан и ривароксабан по критерию t (Стьюдента) – $p \leq 0,05$

В группе здоровых добровольцев концентрация X фактора колебалась от 8,6 до 12,6 мкг/мл и в среднем составила $11,2 \pm 1,05$ мкг/мл. На основании полученных данных для данного исследования были рассчитаны референтный интервал концентрации X фактора, за который был принят 99% доверительный интервал среднего значения от 10,7 до 11,7 мкг/мл.

Колебания уровня X фактора у пациентов группы сравнения (с ССЗ, не получавших иХа), варьировались от 8,5 до 12,5 мкг/л. Их распределение по уровню X фактора представлено на рисунке 3.

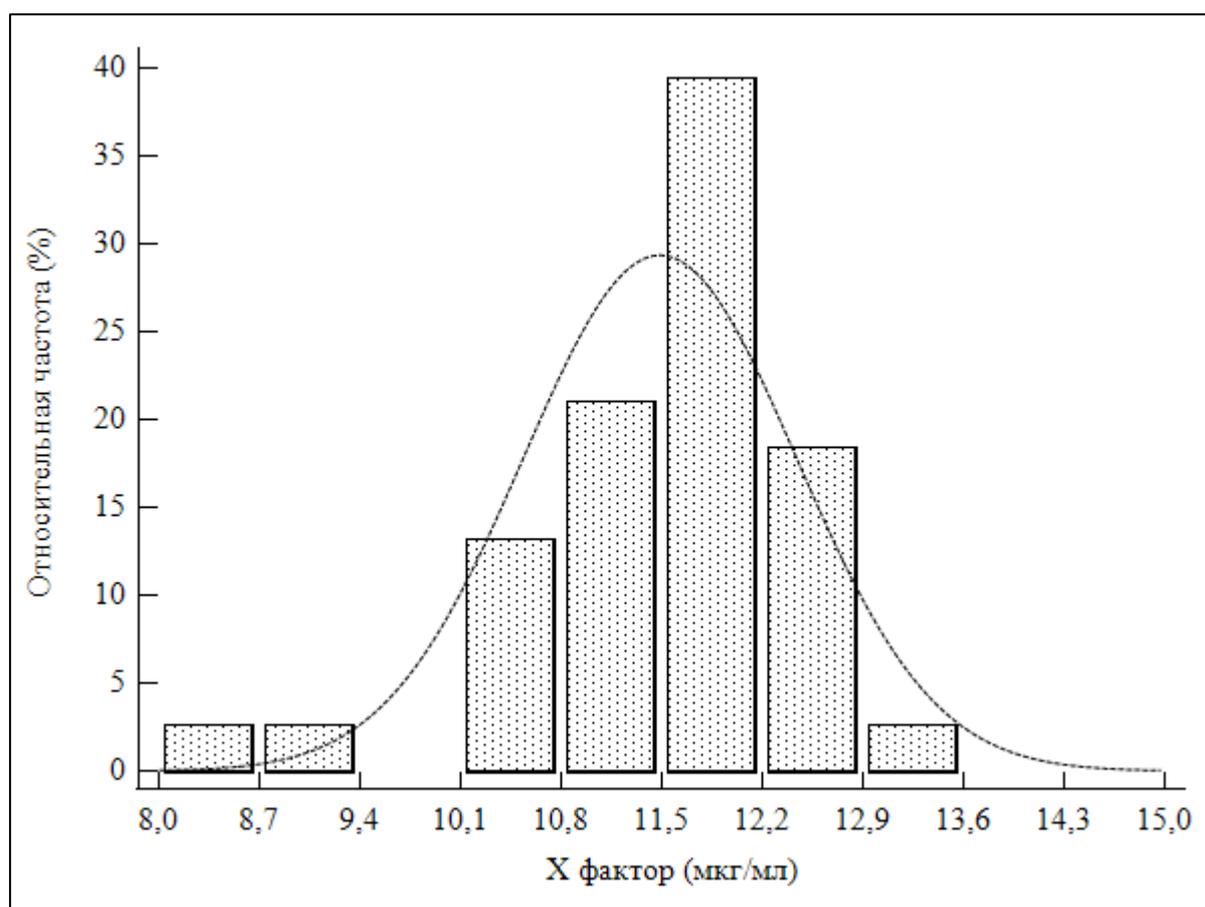


Рисунок 3 – Распределение пациентов с ССЗ, не получавших иХа в группе сравнения по уровню X фактора в плазме крови (n=35)

У пациентов, имевших ССЗ, но не получавших иХа, средние значения X фактора составляли $11,05 \pm 0,95$ мкг/мл. Отличие средних значений контрольной от средних группы сравнения было недостоверно ($p = 0,83$). При этом среди пациентов с ССЗ, не получавших иХа у 7 (20%; 95%ДИ 8,44% – 36,94%, $p < 0,0001$) пациентов

уровень X фактора был ниже референтных значений, а у 13 (37%; 95%ДИ 21,35% до 54,93%, $p < 0,0001$) пациентов выше референтных значений.

В группе больных, получавших аликсабан, концентрация X фактора в крови значительно колебалась от 2,4 до 19,8 мкг/мл. Распределение больных получавших аликсабан по концентрации X фактора представлена на рисунке 4.

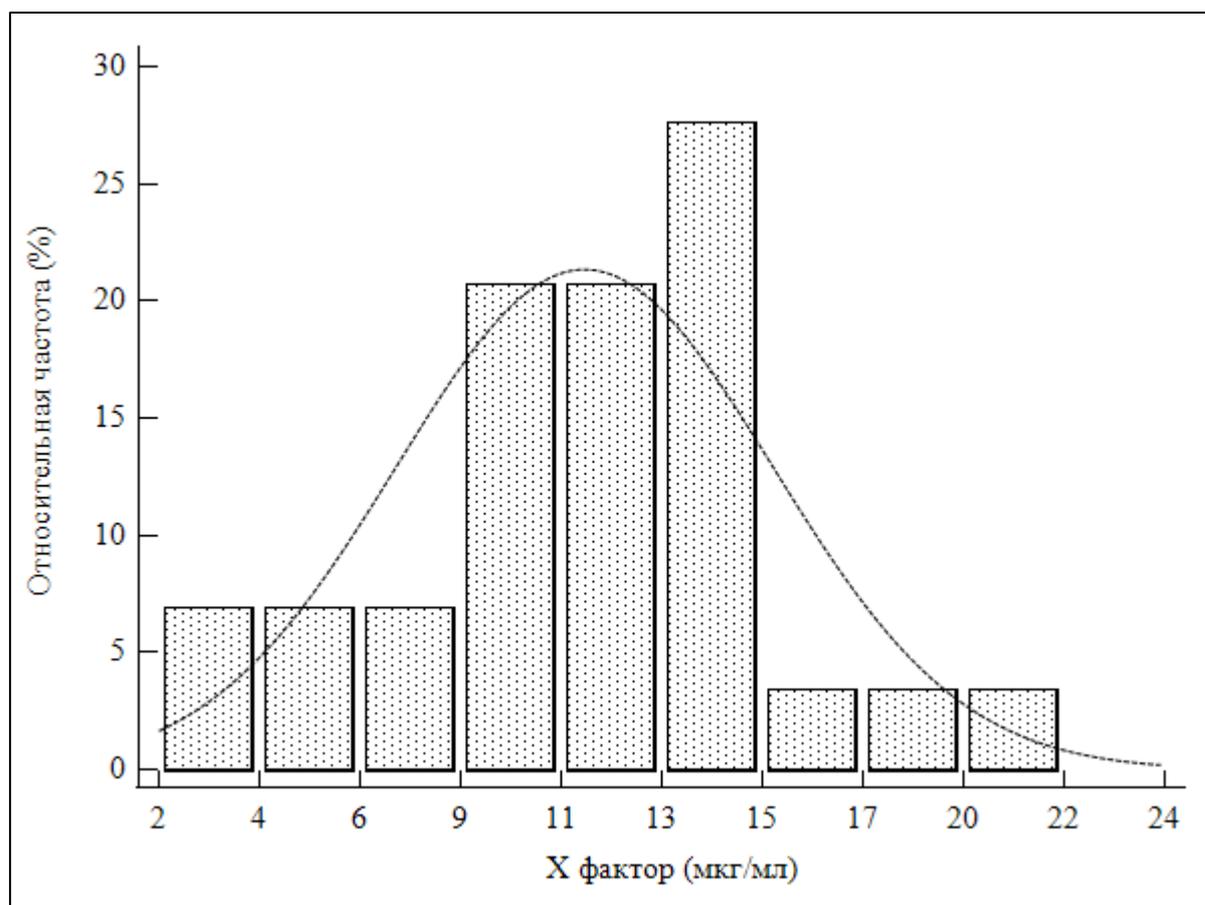


Рисунок 4 – Распределение пациентов, получавших аликсабан, по уровню X фактора в плазме крови (n=46)

Среднее значение уровня X фактора в группе пациентов, получавших аликсабан, составляло $11,3 \pm 4,1$ мкг/мл, и статистически значимо не отличалось от контрольной группы ($p=0,131$), и группы больных с ССЗ, не получавших иХа, ($p = 0,714$). У 15 (32,6%; ДИ95% 19,5 – 48,0%, $p < 0,0001$) больных значения X фактора были ниже референтных, а у 20 (43,5%; ДИ95% 28,9 – 58,9, $p < 0,0001$) больных выше референтных значений.

У пациентов, получавших ривароксабан, значения X фактора в плазме крови колебались от 4,7 до 20,8 мкг/мл. Распределение пациентов, получавших ривароксабан, по уровню X фактора представлено на рисунке 5.

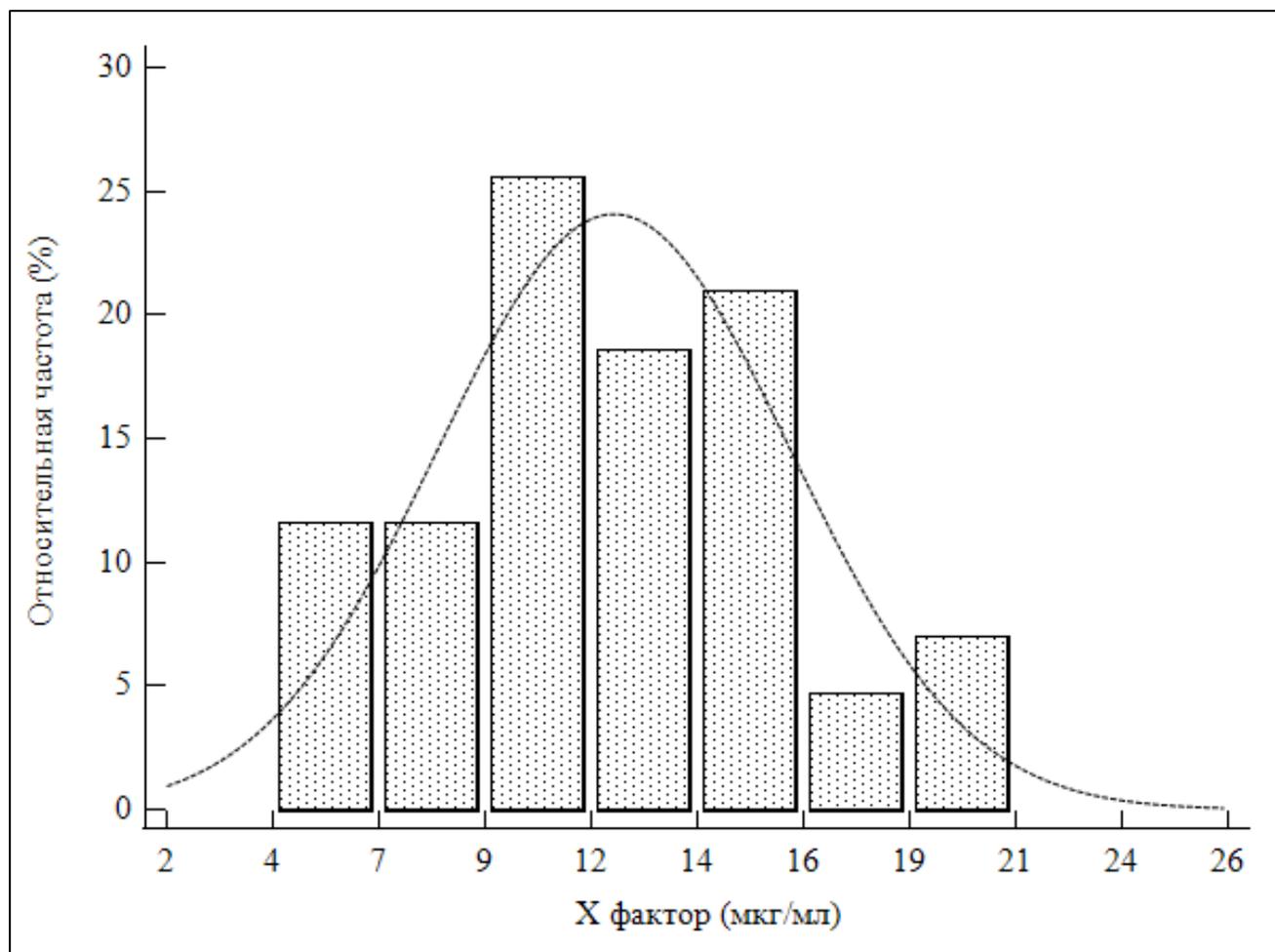


Рисунок 5 – Распределение пациентов, получавших ривароксабан, по уровню X фактора в плазме крови (n=56)

Среднее содержание X фактора у больных, получавших ривароксабан, составляло $12,1 \pm 3,97$ и статистически значимо не отличалось от среднего значения в контрольной группе ($p=0,148$), и группы больных с ИБС ($p=0,364$).

Среди группы больных, получавших ривароксабан, у 15 (26,8%; ДИ95% 15,8 – 40,2, $p < 0,0001$) больных значения X фактора были ниже референтных, а у 29 (51,8%; ДИ95% 38,0 – 65,3, $p < 0,0001$) больных выше референтных значений.

Таким образом не отмечалось статистически значимой разницы по среднему значению концентрации X фактора у обследованных групп больных, однако у

больных с ИБС, и у больных принимавших иХа отмечались значительные колебания индивидуальных значений, в том числе выходящих за пределы референтных значений, установленных по результатам исследования X фактора в контрольной группе добровольцев. На рисунке 6 показано распределение больных в зависимости от отклонений от референтных значение в группе больных с ИБС (группа сравнения) и в исследуемых группах больных, находящихся на терапии апиксабаном или ривароксабаном.

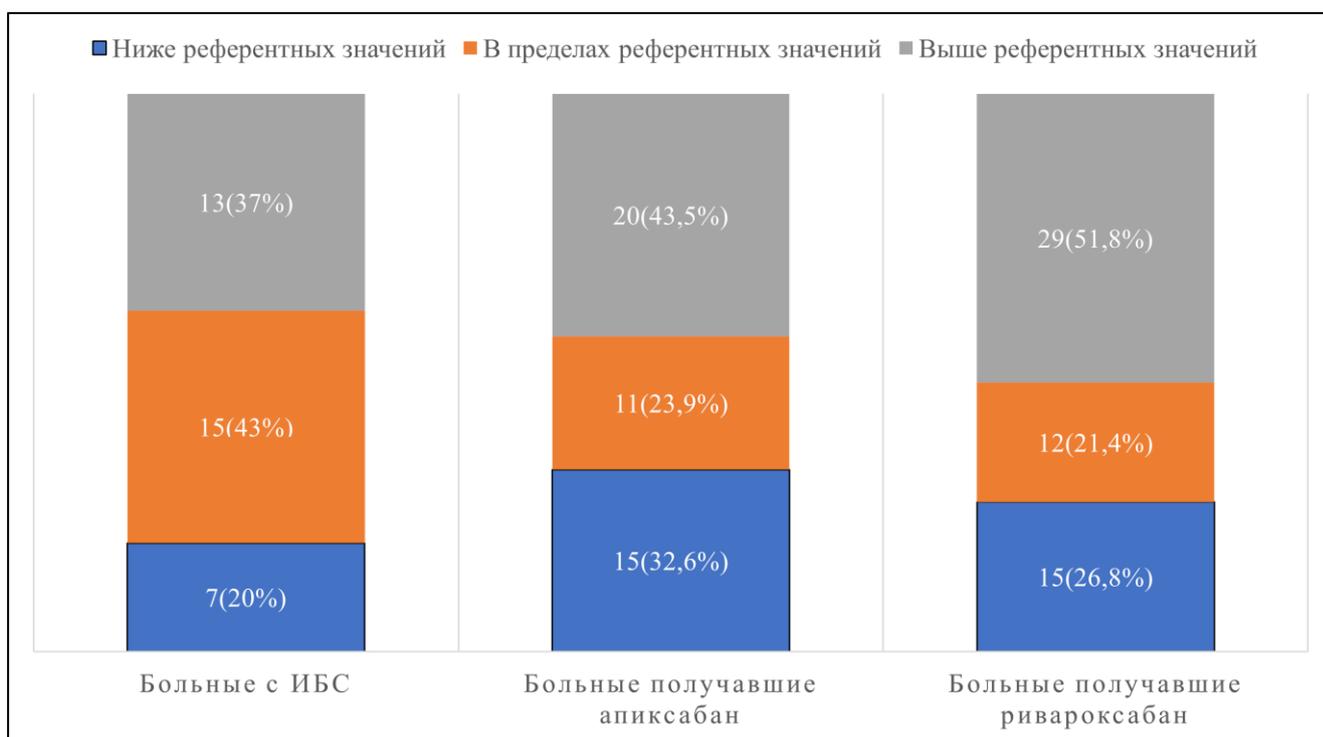


Рисунок 6 – Распределение больных с ИБС, получающих терапию апиксабаном или ривароксабаном в зависимости от референтных значений X фактора в крови

У пациентов, получавших апиксабан или ривараксабан, статистически значимо реже уровень X фактора находится в референтных пределах 23,9% ($p=0,09$ по критерию Фишера) и 21,4% ($p=0,04$ по критерию Фишера) соответственно в сравнении с 43 % у пациентов с ССЗ, не получавших иХа. При лечении апиксабаном или ривароксабаном уровень X фактора чаще отклоняется от нормальных значений в сторону понижения или повышения концентрации X фактора [135].

3.2 Анти Ха активность у больных фибриляций предсердий на фоне приема прямых пероральных антикоагулянтов (ингибиторов X фактора)

Одной из задач данного исследования было определение анти-Ха активности. Она была определена у пациентов, принимавших апиксабан, в точках которые соответствовали минимальной и максимальной равновесной концентрации. В таблице 20 представлены результаты исследования.

Значения анти-Ха активности как апиксабана, так и ривароксабана значительно варьировались. У больных, получавших апиксабан, минимальная анти-Ха активность в крови значительно колебалась от 8,6 до 194,7 нг/мл, а максимальная анти-Ха активность от 123,6 до 574,6 нг/мл. Распределение больных по минимальной и максимальной анти-Ха активности представлено на рисунке 7.

Медиана минимальной анти-Ха активности при дозировке 5 мг/сут равнялась 19,3 нг/мл и статистически значимо отличалась ($p < 0,05$) от медианы при дозировке 10 мг/сут – 81,0 нг/мл. При этом статистически значимых различий между медианами максимальной анти-Ха активности апиксабана 5 мг – 369,8 нг/мл и 10 мг – 403,0 нг/мл не отмечалось.

У больных, принимавших ривароксабан, тоже отмечалась значительная вариабельность значений анти-Ха активности. Минимальная анти-Ха активность колебалась от 27,0 до 198,0 нг/мл, а максимальная анти-Ха активность от 100,4 до 285,0 нг/мл. Распределение больных по анти-Ха активности в зависимости от принимаемой суточной дозы представлены на рисунке 8 [138].

У пациентов, принимавших ривароксабан в дозировке 10 мг/сут, медиана для минимальной анти-Ха составляла 27 нг/мл и статистически значимо увеличилась с увеличением принимаемой дозы до 55,1 нг/мл у больных принимавших 15 мг/сут и 108 нг/мл при увеличении суточной дозировки до 20 мг. Такая же тенденция отмечалась и в динамике максимальной анти-Ха активности vs 238 нг/мл при приеме 15 мг/с ($p < 0,05$), у больных, принимавших 20 мг/сут, отмечался рост

максимальной анти-Ха активности до 266,7 нг/мл, но данный рост был статистически не значим [138].

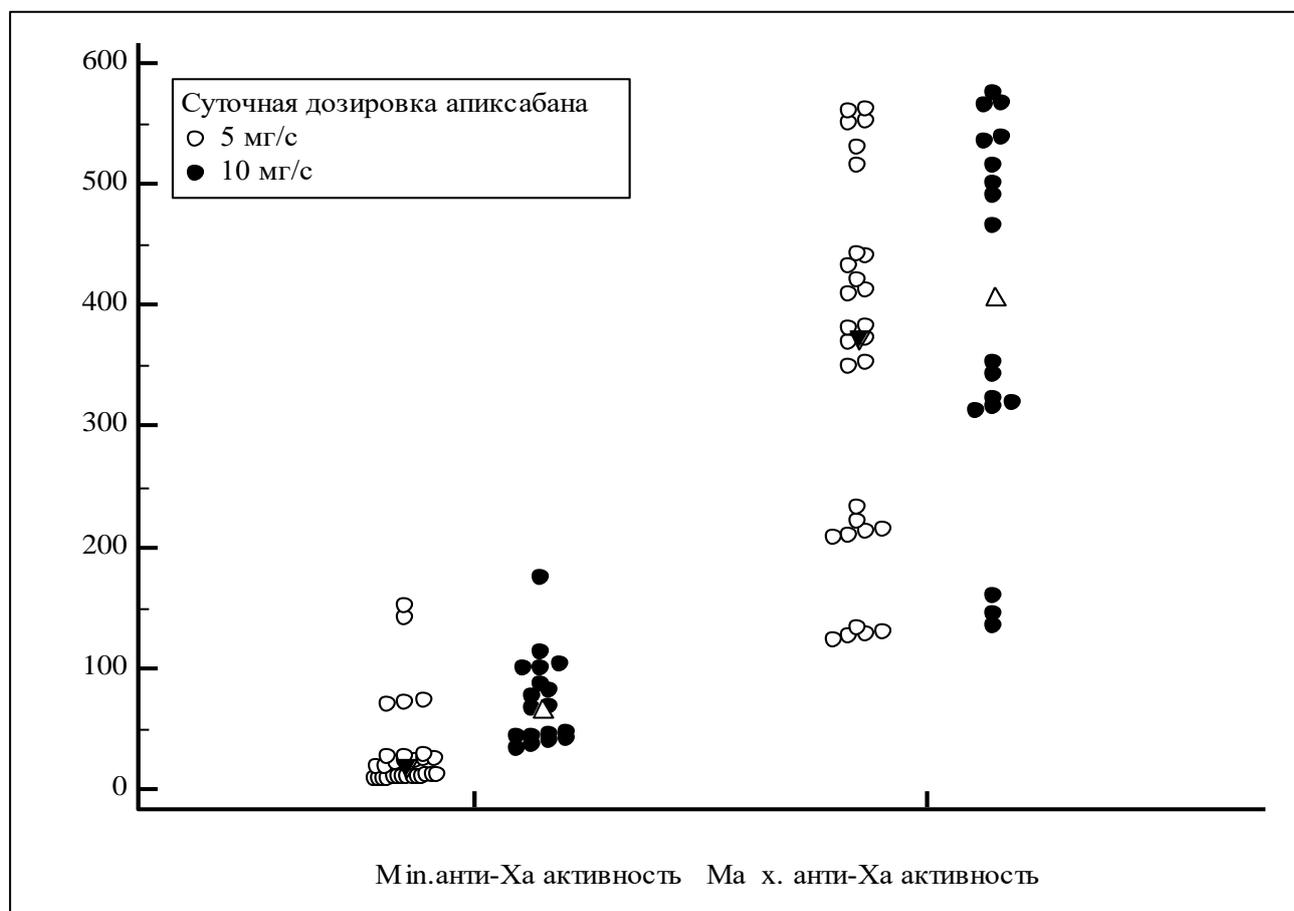


Рисунок 7 – Распределение анти-Ха активности у больных, принимающих апиксабан, в зависимости от дозы

У больных, принимавших апиксабан и ривароксабан, отмечалась статистически значимая разница между минимальной и максимальной анти-Ха активностью в соответствии с принимаемыми дозами препарата.

У больных, принимавших апиксабан и ривароксабан, был проведен анализ зависимости анти-Ха активности от пола, возраста больных и уровня креатина в крови. Не было обнаружено статистически значимых различий в зависимости от возраста и пола больных [138].

Между уровнем креатинина крови и анти-Ха активностью был проведен корреляционный анализ (таблица 21).

Таблица 20 – Минимальная и максимальная Анти-Ха активность на фоне приема апиксабана и ривароксабана

Препарат, дозы	Минимальная анти-Ха активность (нг/мл)				Максимальная анти-Ха активность (нг/мл)			
	Mo	Min–Max	25%–75% процентиль	Критерий Шапиро–Уилка	Mo	Min–Max	25%–75% процентиль	Критерий Шапиро–Уилка
Апиксабан 5 мг (n=28)	19,3	8,6–150,7	10,1–28,6	p<0,0001	369,8*	123,6–562,0	209,3–440,3	p=0,181
Апиксабан 10 мг (n=18)	81,0 ¹	34,0–194,7	38,2–112,3	p<0,0001	403,0*	134,9–574,6	235,9–517,2	p=0,144
Ривароксабан 10 мг (n=9)	27,6	27,0–32,0	27,4–30,4	P=0,124	117,0*	100,4–297	111,4–280,3	p=0,0006
Ривароксабан 15 мг (n=26)	55,1 ²	21,0–112,0	37,0–97,4	p=0,186	238,0 ^{2*}	108,0–502,0	136,0–287,4	P=0,25
Ривароксабан 20 мг (n=21)	108,0 ^{3,4}	21,1–198,0	51,9–142,2	P=0,153	266,7 ^{3*}	242,0–286,0	245,0–285,0	p=0,132

1 – достоверность разницы по критерию Манна–Уитни между апиксабан 5 мг и апиксабан 10 мг, p <0,05

2 – достоверность разницы по критерию Манна–Уитни между ривароксабан 10 мг –ривароксабан 15 мг, p <0,05

3 – достоверность разницы по критерию Манна–Уитни между ривароксабан 10 мг– ривароксабан 20 мг, p <0,05

4 – достоверность разницы по критерию Манна–Уитни между ривароксабан 15 мг – ривароксабан 20 мг, p <0,05

*–достоверность разницы между минимальной и максимальной анти-Ха активностью

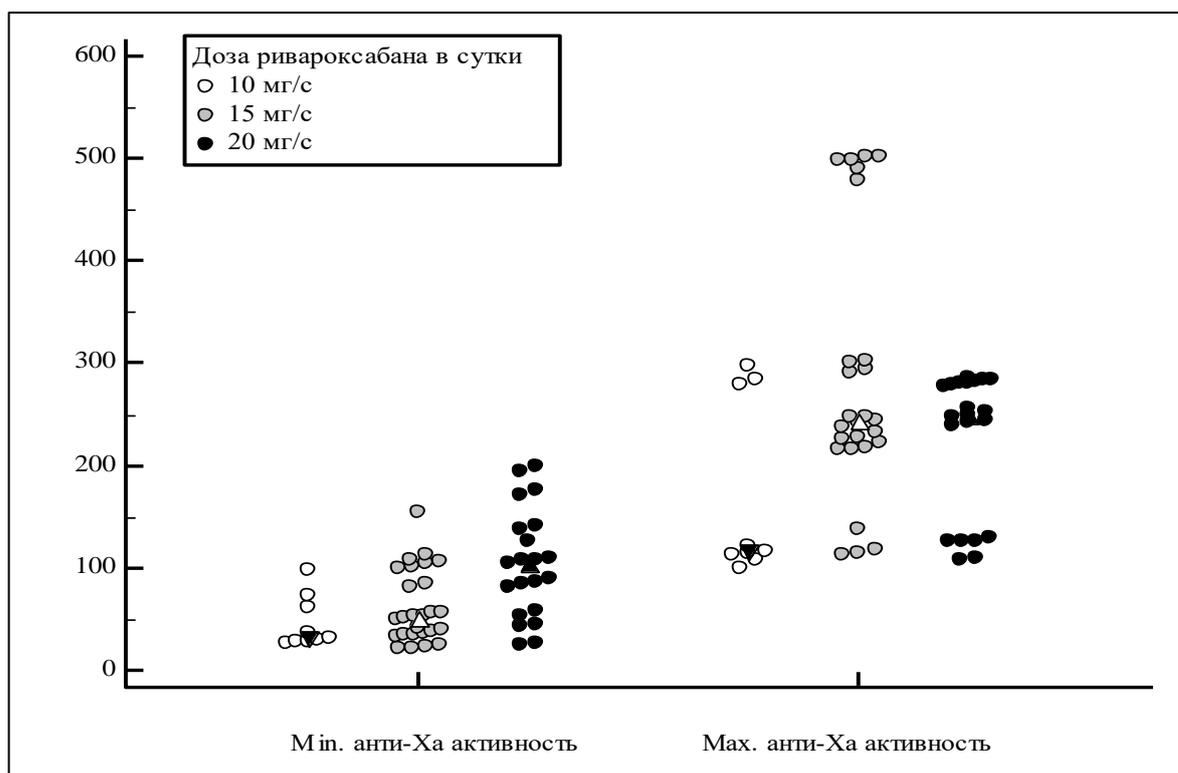


Рисунок 8 – Распределение анти-Ха активности у больных принимающих ривароксабан в зависимости от дозы

Таблица 21 – Корреляционные взаимоотношения между уровнем креатинина и анти-Ха активностью

	Минимальная анти Ха-активность		Максимальная анти-Ха активность	
	r_p	p	r_p	p
Апиксабан	-0,274	0,142	0,216	0,181
Ривароксабан	-0,378	0,009	-0,581	0,0004

При приеме апиксабана у пациентов не наблюдалась статистически значимая корреляционная зависимость. У больных, принимающих ривароксабан, отмечалась статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь: повышение уровня креатинина приводило к уменьшению как максимальной, так и минимальной анти-Ха активности, но если сила взаимосвязи минимальной анти-Ха активности была незначительная $r = -0,378$, то для максимальной анти-Ха активности она возрастала до средней $r = -0,581$. Для иллюстрации приводим график корреляционной зависимости уровня максимальной анти-Ха активности от креатинина крови.

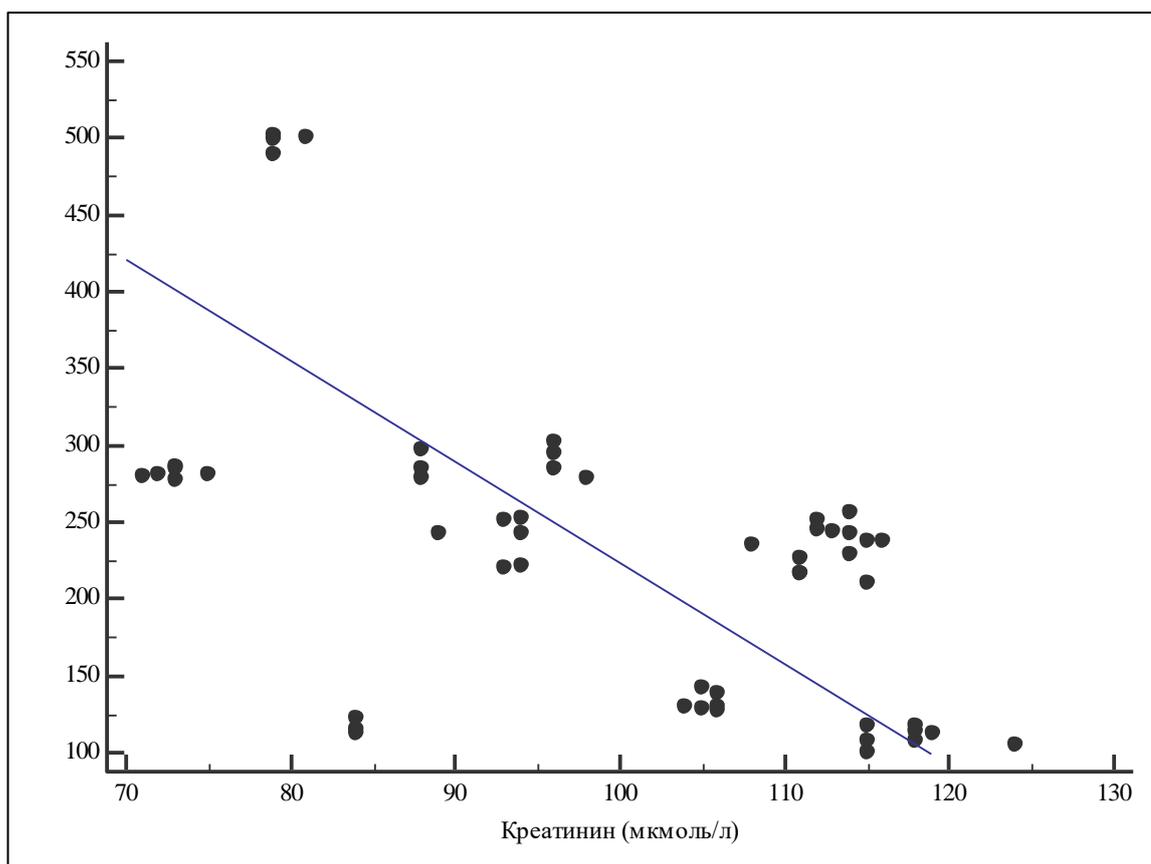


Рисунок 9 – График корреляционной зависимости между уровнем креатинина и максимальной Анти–Ха активностью

3.3 Влияние пола, возраста и приема прямых пероральных антикоагулянтов (ингибиторов X фактора) на уровень X фактора в плазме крови

Для уточнения роли возраста на уровень X фактора в плазме крови был проведен корреляционный анализ между его уровнем и возрастом больных. Результаты исследования представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Корреляция между уровнем X фактора в плазме крови и возрастом больных

Группа	Коэффициент корреляции (по Пирсону)	ДИ 95% коэффициента корреляции	Достоверность корреляции

Продолжение таблицы 22

Больные с ССЗ, не получавших иХа (группа сравнения n=38)	0,122	от -0,206 до 0,425	p=0,466
Больные принимавшие иХа (исследуемая группа n=102)	0,018	от -0,175 до 0,210	p=0,854

Результаты корреляционного анализа показали отсутствие статистически значимой связи между уровнем X фактора и возрастом пациентов как среди больных с (ССЗ), не получавших иХа, так и в группе пациентов, получающих терапию иХа в связи с фибрилляцией предсердий.

Были изучены значения X фактора в плазме крови у женщин и мужчин. По результатам анализа средний уровень X фактора в группе больных, получавших иХа, у мужчин (n=50) он колебался от 4,7 до 20,8 мкг/мл, и в среднем составлял $12,2 \pm 3,99$ (ДИ 95% 10,99–13,4) мкг/мл, у женщин (n=52) уровень X фактора колебался от 2,36 до 17,8 мкг/мл, в среднем он составлял $11,08 \pm 2,9$ (ДИ 95% 10,29–11,8) мкг/мл. Разница значений между женщинами и мужчинами была статистически не значима, $p=0,098$ (по критерию Стьюдента). Такая же тенденция была и в группе больных с ССЗ, не получающих иХа. У мужчин (n=21) X фактор составлял в среднем $11,14 \pm 1,5$ (ДИ 95% 10,07–12,2), у женщин (n=17) в среднем $11,61 \pm 0,65$ (95% ДИ 10,48–12,9), статистическая значимость разницы значений $p=0,572$ (по критерию Стьюдента).

Для уточнения взаимосвязи между уровнем X фактора и уровнем анти-Ха активности был проведен корреляционный анализ, результаты представлены в таблице 23.

При корреляционном анализе была получена обратная статистически значимая зависимость между уровнем X фактора и анти-Ха активностью. Таким образом отмечалось, что высокая анти-Ха активность приводила к снижению уровня X фактора, а ее снижение приводило к повышению уровня X фактора в плазме крови. Наиболее сильная зависимость отмечалась между значениями минимальной анти-Ха активности и X фактором. У больных, принимавших аписабан, она составляла $r = -0,64$ ($p < 0,0001$), а у больных, принимавших

ривароксабан, $r = -0,66$ ($p < 0,0001$). Корреляционная зависимость между уровнем X фактора и максимальной анти-Ха активностью была статистически значима, но сила взаимосвязи была менее выражена. Для иллюстрации полученной корреляционной взаимосвязи приводим графики корреляции на рисунках 10, 11.

Таблица 23 – Коэффициенты корреляции по Пирсону между уровнем X фактора и анти-Ха активностью у больных, принимающих иХа

	X фактор		
	r_p	ДИ 95%	Достоверность
Минимальная анти-Ха активность у больных принимающих аликсабан (n=46)	-0,64	от -0,78 до -0,43	$p < 0,0001$
Максимальная анти-Ха активность у больных принимающих аликсабан (n=46)	-0,51	от -0,72 до -0,21	$p = 0,0021$
Минимальная анти-Ха активность у больных принимающих ривароксабан (n=56)	-0,66	от -0,79 до -0,48	$p < 0,0001$
Максимальная анти-Ха активность у больных принимающих ривароксабан (n=56)	-0,39 ¹	от -0,59 до -0,14	$p = 0,003$

1- Достоверность разницы коэффициентов корреляции при минимальной и максимальной анти Ха активностью по критерию z, $p < 0,05$

Для уточнения взаимосвязи между дозой иХа и концентрацией X фактора была проведена ранговая корреляция между суточной дозой препарата и уровнем X фактора в крови. Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в Таблице 24.

У больных, принимавших аликсабан, отмечалась отрицательная корреляционной зависимость между суточной дозой препарата и концентраций X фактора $r_s = -0,49$, $p = 0,0002$ [138].

Таблица 24 – Ранговая корреляция между уровнем X фактора и дозой иХа

	X фактор		
	r_s	ДИ 95%	Достоверность

Продолжение таблицы 24

У больных принимающих аписабан (n=46)	-0,49	от -0,68 до -0,25	p=0,0002
У больных принимающих ривароксабан (n=46)	-0,295	от -0,53 до -0,015	p=0,039

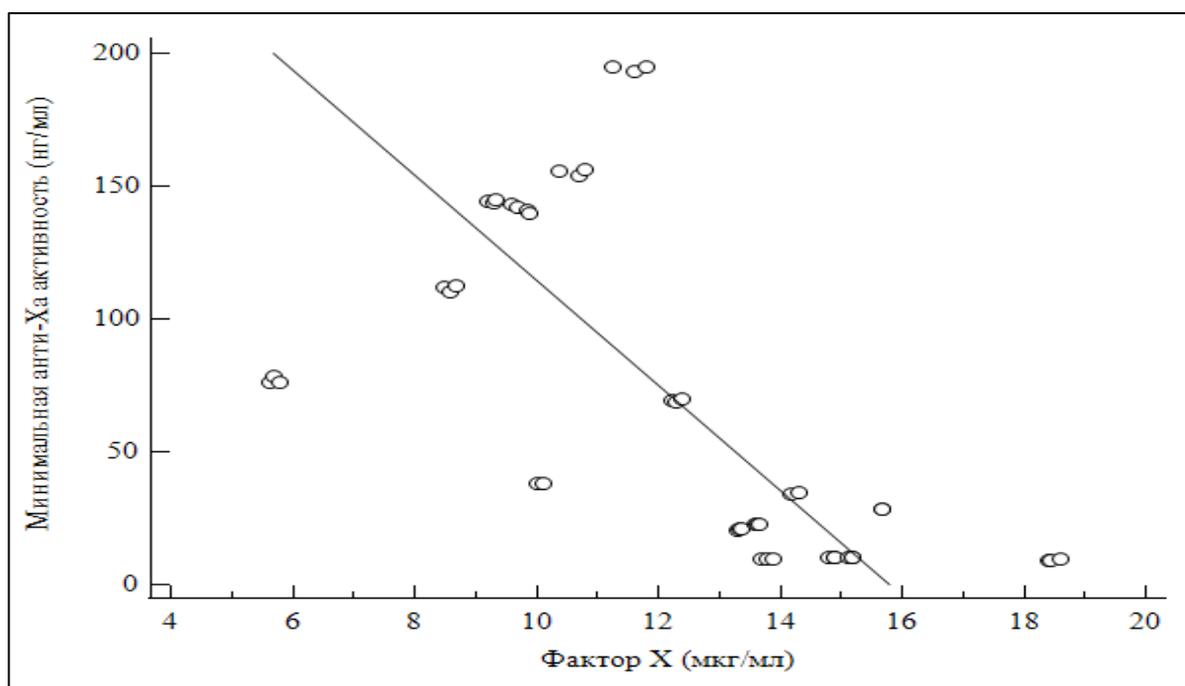


Рисунок 10 – График корреляционной зависимости между концентрацией X фактора и уровнем минимальной анти-Ха активностью у больных принимавших аписабан

У больных принимавших ривароксабан, так же отмечалась отрицательная корреляционная зависимость между суточной дозой препарата и концентраций X фактора, но сила взаимосвязи была значительно ниже $r_s = -0,295$, $p = 0,039$.

Таким образом, подтверждается влияние принимаемого препарата на уровень X фактора в плазме крови. Был проанализирован уровень X фактора в плазме крови у больных, принимавших различные суточные дозы иХа (Таблица 25).

У больных, принимавших аписабан, отмечалась статистически значимая разница в концентрации X фактора между больными получавшими 5 и 10 мг в

сутки, $12,9 \pm 4,6$ vs $10,4 \pm 3,15$ мкг/мл. На рисунке 12 представлено распределение больных по уровню X фактора в зависимости от принимаемой дозы аликсабана. Полученные данные свидетельствуют, что при приеме низких доз аликсабана отмечаются более высокие концентрации X фактора к плазме крови [138].

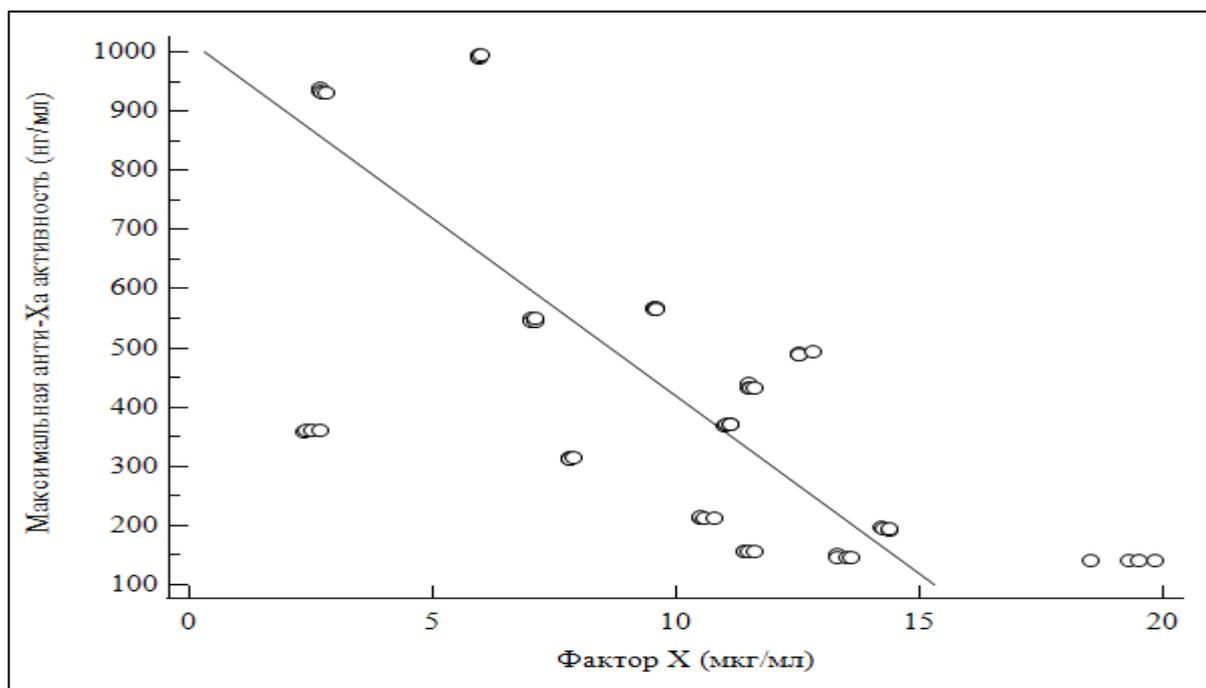


Рисунок 11 – График корреляционной зависимости между концентрацией X фактора и уровнем минимальной анти–Ха активностью у больных принимавших ривароксабан

Таблица 25 – Уровень X фактора у больных принимающих иХа в зависимости от принимаемой дозы

	X фактор (мкг/мл)			
	M(σ)	Mo	ДИ 95 для Mo	Критерий Шапиро–Уилка
У больных принимающих аликсабан в дозе 5 мг в сутки (n=28)	12,9(4,6)	12,7	10,57–15,5	0,41
У больных принимающих аликсабан в дозе 10 мг в сутки (n=18)	10,4(3,15) ¹	10,0	7,5–13,5	0,31
У больных принимающих ривароксабан в дозе 10 мг в сутки (n=9)	11,0(3,7)	10,8	7,0–16,6	p=0,33

Продолжение таблицы 25

У больных принимающих аликсабан в дозе 15 мг в сутки (n=26)	12,2(4,2)	12,5	10,9–14,4	p=0,37
У больных принимающих аликсабан в дозе 5 мг в сутки (n=21)	12,4(4,12)	12,6	8,9–15,0	p=0,92

1–достоверность разницы между больными принимавшими аликсабан в дозе 5 и 10 мг, p=0,05.

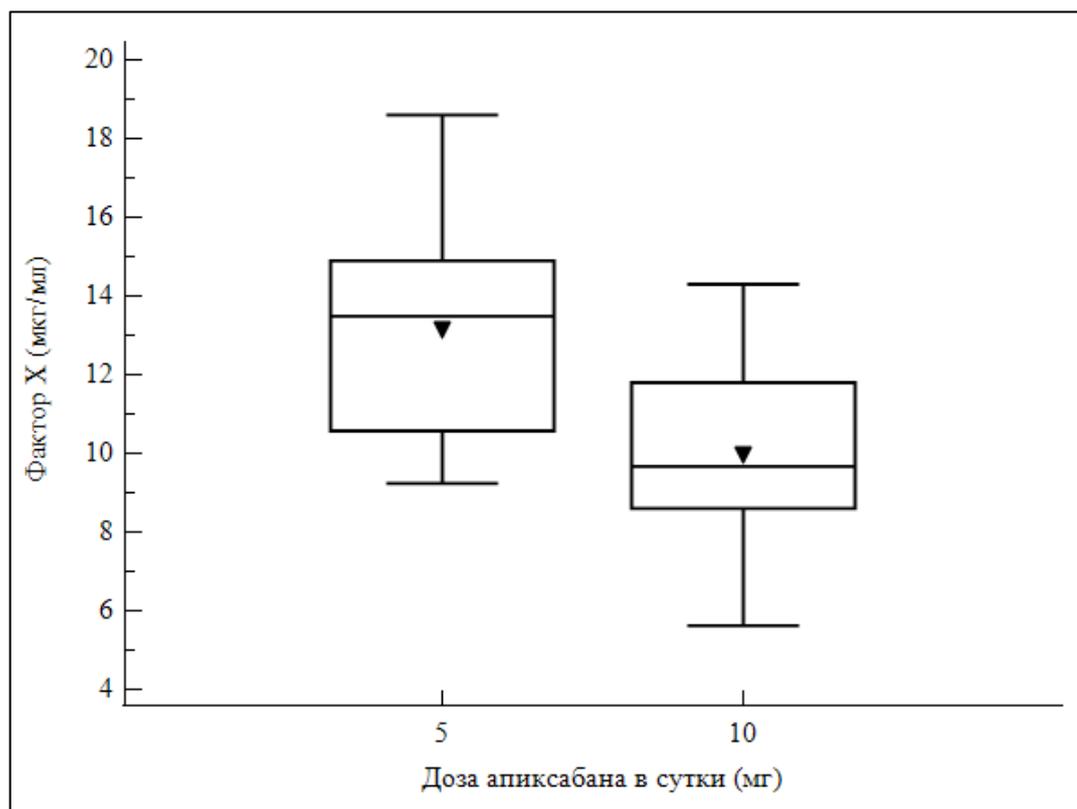


Рисунок 12 – Распределение больных принимавших аликсабан по уровню X фактора, в зависимости от суточной дозы (n=46)

У больных, принимавших ривароксабан, не отмечалось статистически значимой разницы по уровню X фактора в зависимости от принимаемой дозы препарата. Распределение больных по уровню X фактора в зависимости от принимаемой дозы ривароксабана представлены на рисунке 13 [138]

В связи с выявленной взаимосвязью между уровнем анти-Xa активностью, дозой иXa и уровнем X фактора было уточнено влияние анти-Xa активности на риск отклонения уровня X фактора от референтных значений. Для этого был проведен ROC анализ между отклонением X фактора от референтных значений и

минимальной анти-Ха активностью, дозой препарата, результаты представлены в Таблицах 26, 27 [138].

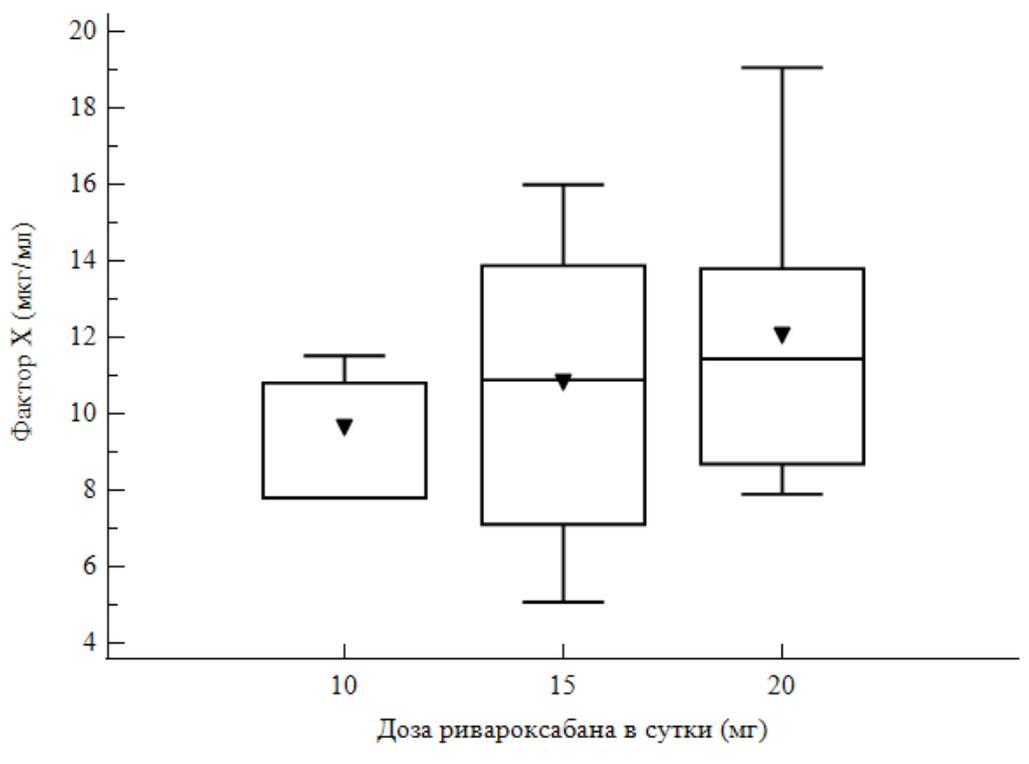


Рисунок 13 – Распределение больных принимавших ривароксабан по уровню X фактора, в зависимости от суточной дозы (n=56)

У больных, принимавших аликсабан, отмечалась статистически значимая ROC зависимость между минимальной анти-Ха активностью и как повышением ($AUC_{ROC}=0,815\pm 0,09$, $p=0,004$) так и снижением ($AUC_{ROC}=0,837\pm 0,08$, $p< 0,0001$) X фактора относительно референтных значений. ROC кривые представлены на рисунке 14 [138].

Риск повышения X фактора выше референтных значений связан со снижением минимальной Анти-Ха активности ниже 34 нг/мл, а риск снижения X фактора в плазме с уровнем минимальной Анти-Ха активности выше 195 нг/мл.

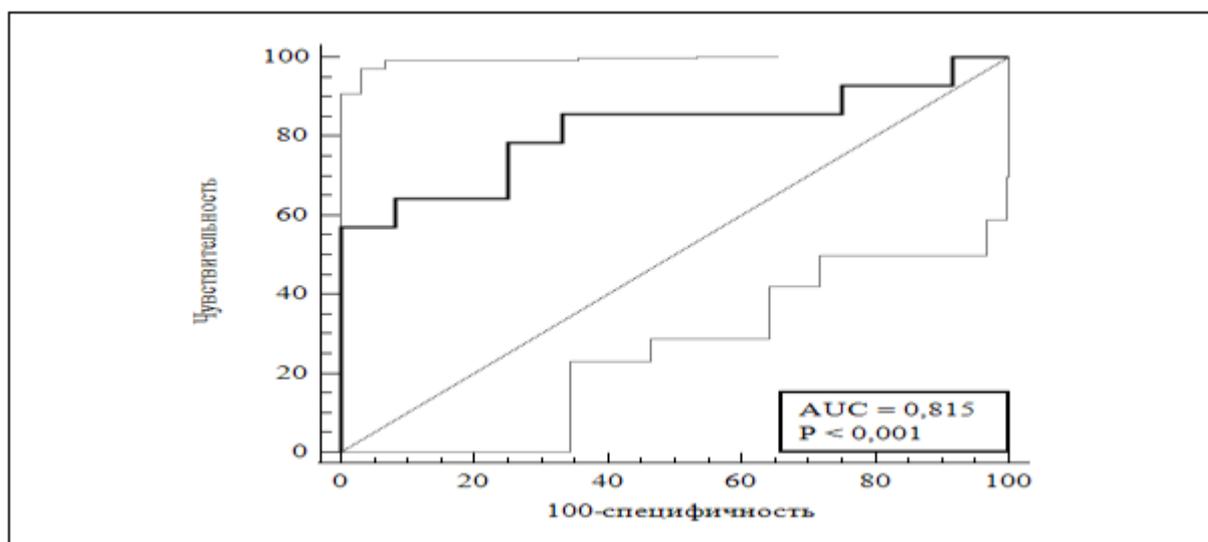
Статистически значимой ROC зависимости между отклонением X фактора от референтных значений и принимаемой дозой аликсабана не отмечалось [138].

Таблица 26 – Показатели ROC зависимости повышения концентрации X фактора в крови

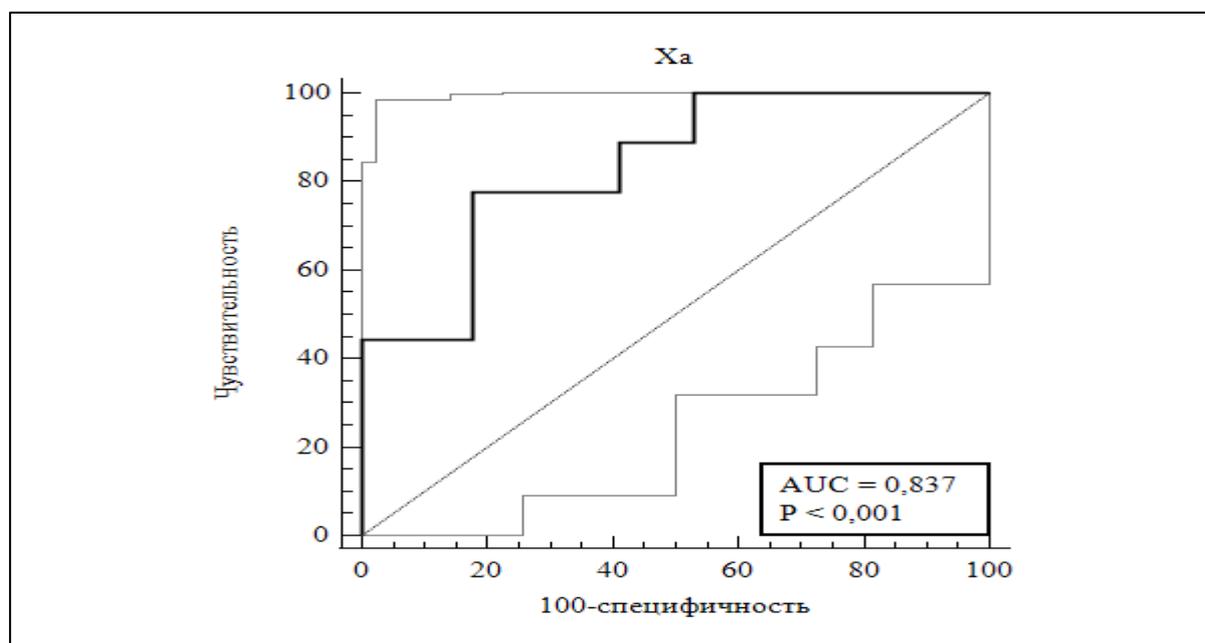
	AUC _{ROC} (σ)	ДИ 95% AUC _{ROC}	Связанный уровень	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Достоверность
Минимальная анти Ха активность при приеме аписабана	0,815(0,09)	0,615–0,938	< 34 нг/мл	64,3	91,7	p=0,004
Суточная доза аписабана	0,548(0,09)	0,353–0,732	≤5 мг/с	66,7	42,9	p=0,69
Минимальная Ха активность при приеме ривароксабана	0,671(0,08)	0,536–0,798	≤110 нг/мл	61,5	64,3	p=0,02
Суточная доза ривароксабана	0,587(0,08)	0,426–0,734	≤10 мг/с	95,2	22,7	p=0,280

Таблица 27 – Показатели ROC зависимости снижения концентрации X фактора в крови

	AUC _{ROC} (σ)	ДИ 95% AUC _{ROC}	Связанный уровень	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Достоверность
Минимальная анти Ха активность при приеме аписабана	0,837(0,08)	0,640–0,951	>195 нг/мл	77,8	82,4	p< 0,0001
Суточная доза аписабана	0,670(0,12)	0,471–0,832	>5 мг/с	62,5	71,4	p=0,104
Минимальная Ха активность при приеме ривароксабана	0,549(0,1)	0,370–0,720	>238 нг/мл	100	21,7	p=0,626
Суточная доза ривароксабана	0,523(0,09)	0,365–0,677	>15 мг/с	41,6	67,7	p=0,81



А



Б

Рисунок 14 – Кривые ROC зависимости между повышением (А) и снижением (Б) X фактора в зависимости от минимальной анти-Ха активности при приеме апиксабана

При приеме ривароксабана отмечалась статистически значимая ROC зависимость между повышением X фактора в плазме и минимальной анти-X активностью ($AUC_{ROC}=0,671\pm 0,08$, $p=0,02$) (рисунок 15).

Риск повышения X фактора выше референтных значений был связан со снижением минимальной анти-Ха активностью при приеме ривароксабана менее

110 нг/мл. Статистически значимых результатов не получено для снижения X фактора ниже референтных значений. Так же, как и приеме апиксабана не отмечалось достоверной ROC взаимосвязи между отклонением X фактора от референтных значений и суточной дозой ривароксабана.

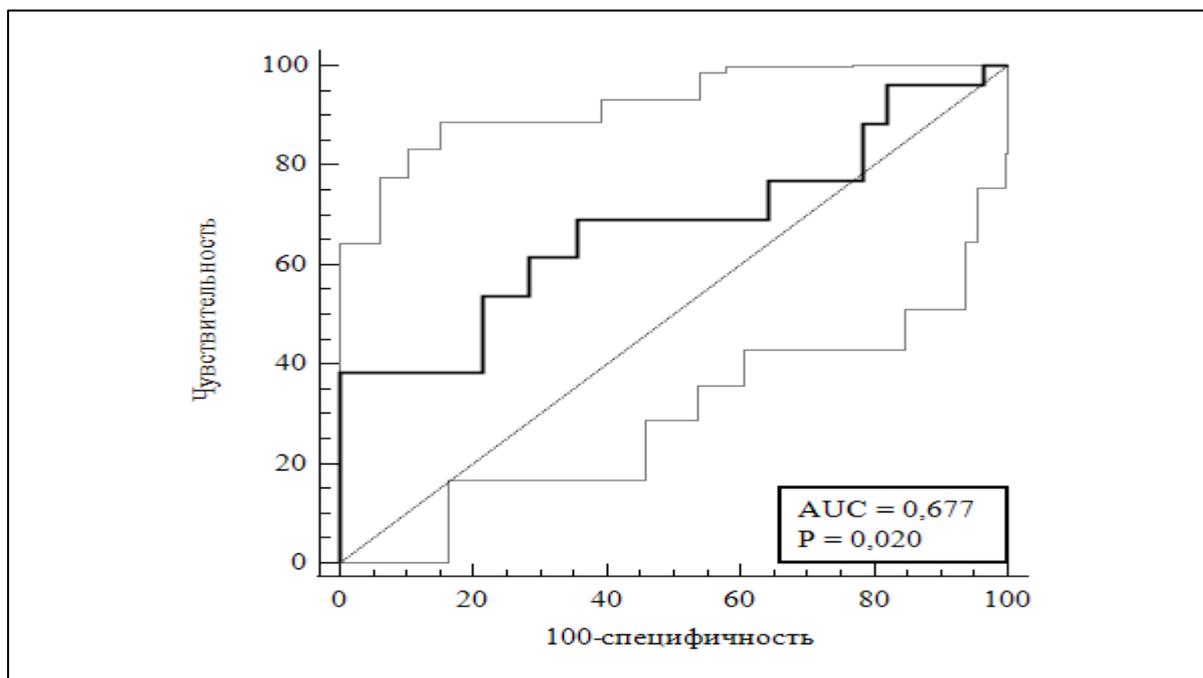


Рисунок 15 – Кривая ROC зависимости между повышением X фактора и минимальной анти-Ха активностью при приеме ривароксабана

На основании полученных данных был рассчитан относительный риск отклонения X фактора от референтных значений в зависимости от минимальной анти-Ха активности и принимаемой суточной дозы иХа (таблица 28) [138]

Таблица 28 – Относительный риск отклонения X фактора от референтных значений у больных принимающих иХа в зависимости от анти-Ха активности и суточной дозировки препарата

	ОР	ДИ 95% ОР	Достоверность
Относительный риск повышение X фактора выше референтных значений			
Минимальная анти Ха активность при приеме апиксабана < 34 нг/мл	3,02	1,4–6,5	p=0,005
Суточная доза апиксабана ≤5 мг/с	1,08	0,47–2,46	p=0,85

Продолжение таблицы 28

Минимальная Ха активность при приеме ривароксабана ≤ 110 нг/мл с	1,29	0,6–2,9	p=0,55
Суточная доза ривароксабана ≤ 10 мг/с	0,67	0,18–2,26	p=0,48
Относительный риск снижения X фактора ниже референтных значений			
Минимальная анти Ха активность при приеме апиксабана > 195 нг/мл	5,0	1,8–13,7	p=0,0018
Суточная доза апиксабана > 5 мг/с	4,2	0,95–18,2	p=0,06
Минимальная Ха активность при приеме ривароксабана > 238 нг/мл	1,02	0,38–2,7	p=0,91
Суточная доза ривароксабана > 15 мг/с	0,95	0,27–3,33	p=0,94

Проведенный анализ, убедительно показал, что прием иХа приводит к изменению экспрессии X фактора. При высокой анти–Ха активности происходит снижение уровня X фактора, не высокая анти–Ха активность при приеме иХа может сопровождаться повышением X фактора. Наиболее убедительно эта тенденция проявлялась при приеме апиксабана. В этой группе больных снижение анти–Ха активности ниже 34 нг/мл статистически значим был повышен в 3,02 риск повышения X фактора выше референтных значений (p=0,005), а при анти–Ха активности выше 195 нг/мл повышается в 5,0 риск снижения X фактора ниже референтных значений. Похожая тенденция отмечалась и приеме ривароксабана, но значения относительного риска были статистически не значимы. Доза лекарственного препарата статистически значимо не влияли на относительный риск отклонения уровня X фактора от референтных значений, как приеме апиксабана, так и ривароксабана.

3.4 Влияние анти–Ха активности и уровня X фактора в плазме крови на показатели коагулограммы у больных получавших апиксабан и ривароксабан

Для уточнения влияния уровня минимальной анти–Ха активности на показатели гемостаза одновременно проводилось исследование основных показателей гемостаза: АЧТВ, протромбина, МНО, тромбинового времени и концентрации фибриногена в плазме крови.

Для уточнения взаимосвязи изменений показателей коагулограммы и минимальной анти–Ха активности был проведен корреляционный анализ. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 29.

Как в группе больных, получавших апиксабан, так и у больных, получавших ривароксабан, отмечалась статистически значимая сильная корреляционная зависимость между показателями коагулограммы и уровнем минимальной анти–Ха активности. АЧТВ, МНО и тромбиновое время увеличивались пропорционально повышению минимальной анти–Ха активности, а уровень протромбина и фибриногена уменьшались соответственно повышению анти– Ха активности [138].

Таким образом, проведенный корреляционный анализ отражает основной фармакодинамический эффект проводимой терапии ривараксабаном и апиксабаном, как ингибиторов Ха фактора.

Таблица 29 – Корреляционные взаимоотношения между уровнем анти–Ха активности и показателями коагулограммы

	Минимальная анти–Ха активность		
	r_p	ДИ 95%	Достоверность
	В группе больных получающих апиксабан (n=46)		
АЧТВ (сек.)	0,850	от 0,743 до 0,915	<0,0001
Протромбин (%)	–0,792	от –0,880 до –0,652	<0,0001
МНО	0,889	от 807 до 0,937	<0,0001

Продолжение таблицы 29

Тромбиновой время (сек.)	0,912	от 0,846 до 0,950	<0,0001
Фибриноген (г/л)	-0,787	от -0,877 до -0,644	<0,0001
В группе больных получающих ривароксабан (n=56)			
АЧТВ (сек.)	0,758	от 0,618 до 0,851	<0,0001
Протромбин (%)	-0,732	от 0,834 до -0,581	<0,0001
МНО	0,884	от 0,809 до 0,931	<0,0001
Тромбиновой время (сек.)	0,828	от 0,722 до 0,896	<0,0001
Фибриноген (г/л)	-0,685	от -0,803 до -0,515	<0,0001

Для уточнения взаимосвязи изменения показателей гемокоагулограммы с уровнем X фактора в плазме, так же был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Корреляционные взаимоотношения между уровнем X фактора в плазме и показателями коагулограммы

Группа	Коэффициент корреляции (по Пирсону)	ДИ 95% коэффициента корреляции	Достоверность корреляции р
Протромбин (%)	-0,227	От -0,548 до 0,152	0,237
МНО	-0,249	От -0,520 до 0,07	0,120
АЧТВ (сек.)	-0,115	от -0,115 до 0,160	0,412
Тромбиновое время (сек.)	0,390	От -0,06 до 0,71	0,089
Фибриноген (г/л)	0,03	От -0,320 до 0,377	0,860

Проведенный корреляционный анализ не выявил сколько бы значимой корреляции между показателями коагулограммы и уровнем X фактора в плазме крови у больных на фоне приема ингибиторов Ха фактора.

При исследовании показателей коагулограммы в подгруппах больных в зависимости от отклонений X фактора от референтных значений так же не дали достоверных изменений в группе больных с нормальной, пониженной или повышенной концентрацией X фактора (таблица 31).

Отсутствие достоверных изменений уровня X фактора у больных в зависимости от изменений показателей гемостаза у больных под влиянием ривароксабана и апиксабана, как ингибиторов Ха фактора, свидетельствует что на его уровень, который мы определили в плазме крови не повлияло наличие в крови больных препаратов и развивающаяся по их влиянием анти–Ха активность.

Таблица 31 – Показатели коагулограммы у больных получавших зависимости от уровня X фактора

Группа	Min.	Max	M	σ	95% ДИ для среднего	Mo	95% ДИ для медианы	Критерий Шапиро — Уилка для нормального распределения.
	АЧТВ (сек.)							
Больные с содержанием X фактора ниже референтных значений (n=30)	29,1	32,4	30,3	1,5	25,7–30,9	29,5	29,1–32,4	p=0,0006
Больные с содержанием X фактора в пределах референтных значений (n=23)	24,2	27,9	26,1	1,9	25,3–27,9	25,3	24,2–27,9	p=0,0009
Больные с содержанием X фактора выше референтных значений (n=49)	25,7	37,7	31,3	4,4	30,0–32,6	31,6	27,5–33,5	p=0,007
Протромбин %								
Больные с содержанием X фактора ниже референтных значений (n=30)	52,0	83,0	65,7	13,2	60,8–70,6	73	52–75	p=0,006
Больные с содержанием X фактора в пределах референтных значений (n=23)	55,0	81,0	66,3	11,2	61,5–71,1	68	52–75	p=0,007

Продолжение таблицы 31

Больные с содержанием X фактора выше референтных значений (n=49)	49,0	70,0	58,0	8,1	55,7–60,3	58,0	50,0–63,0	p=0,005
МНО								
Больные с содержанием X фактора ниже референтных значений (n=30)	1,17	2,12	1,73	0,42	1,57–1,89	1,8	1,17–2,12	p=0,002
Больные с содержанием X фактора в пределах референтных значений (n=23)	0,95	1,05	0,99	0,03	0,98–1,0	0,99	0,98–1,0	p=0,182
Больные с содержанием X фактора выше референтных значений (n=49)	1,23	1,88	1,47	0,21	1,38–1,57	1,44	1,31–1,6	p=0,002
Тромбиновое время								
Больные с содержанием X фактора ниже референтных значений (n=30)	16,8	17,7	17,4	0,32	17,3–17,5	17,3	16,9–17,7	p=0,195
Больные с содержанием X фактора в пределах референтных значений (n=23)	15,8	17,5	16,4	0,77	16,1–16,7	16,6	15,8–17,5	p=0,037
Больные с содержанием X фактора выше референтных значений (n=49)	16,9	18,3	17,6	0,48	17,5–17,7	17,6	17,1–18,1	p=0,516

Продолжение таблицы 31

Фибриноген (г/л)								
Больные с содержанием X фактора ниже референтных значений (n=30)	2,7	3,2	3,0	0,2	2,9–3,1	3,1	2,9–3,2	p=0,004
Больные с содержанием X фактора в пределах референтных значений (n=23)	2,4	3,6	3,1	0,15	3,0–3,2	3,0	2,9–3,2	p=0,004
Больные с содержанием X фактора выше референтных значений (n=49)	2,05	4,5	3,1	0,86	2,9–3,3	3,0	2,4–3,5	p=0,038

3.5 Нежелательные реакции при приеме апиксабана и ривароксабана, и влияние анти-Ха активности и уровня X фактора на частоту их развития

Согласно задачам исследования были проанализированы нежелательные реакции (НР), которые развивались за время приема иХа (таблица 32). Учитывались как задокументированные НР за период приема препаратов, так и наблюдаемые в период настоящего исследования. Всего зарегистрировано 37 (36,2%) нежелательных реакций у 29 (28,4%) больных, в т. ч. 23(41,1%) НР у 19 (33,9%) больных принимавших ривароксабан и 14 (30,4%) НР у 10 (21,7%) больных принимавших апиксабан. Из 37 случаев НР 32 были по данным медицинской документации, а 5 за период наблюдения. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, принимавших иХа, были малые кровотечения, выявленные у 17 (16,7%; $p < 0,0001$) больных. Статистически значимых различий в частоте других нежелательных реакций (НР) не было обнаружено (95% ДИ). Кроме того, разница в количестве пациентов с НР, принимавших апиксабан и ривароксабан, оказалась статистически незначимой ($p = 0,193$ по критерию Фишера). Распределение НР у больных представлено на рисунке 16 [135].

У больных принимавших апиксабан и ривароксабан чаще всего отмечались НР связанные с нарушением коагуляционного звена гемостаза 46% НР были представлены малыми кровотечениями (микрогематурию, кровоточивость десен, спонтанное появление гематом, носовые кровотечения) и 19% НР были представлены ЖДА, развившимися в результате микрокровопотери. 35% НР составляли тромботические осложнения, развившиеся несмотря на лечение иХа, 19% из них составляли ОНМК по ишемическому типу и 13% тромбоз глубоких вен нижних конечностей и у 1 больного развился острый инфаркт миокарда.

Статистически значимой разницы по частоте развития отдельных НР у больных принимавших апиксабан и ривароксабан не отмечалось.

Таблица 32 – Частота нежелательных реакций у больных принимавших апиксабан и ривароксабан

	Во всей группе (n=102)			У больных принимавших ривароксабан (n=56)			У больных принимавших апиксабан (n=46)		
	К-во больных	% (ДИ 95 %)	p*	К-во больных	% (ДИ 95 %)	p*	К-во больных	% (ДИ 95 %)	p*
ОНМК по ишемическому типу	7	6,86(2,8–13,6)%	0,063	6	10,7(4,0–21,9)	0,051	1	2,17(0,05–11,5)%	0,378
Острый инфаркт миокарда	1	0,98(0,02–5,3)%	0,39	1	1,7(0,04–9,4)%	0,257	–	–	–
Тромбоз глубоких вен н/к	5	4,9(1,6–11,1)%	0,96	3	5,4(1,1–14,9)%	0,890	2	4,35(0,5–14,8)%	0,839
Кровотечение малое	17	16,7(10,0–25,4)%	<0,0001	9	16,1(7,6–28,4)%	0,0001	8	17,3(7,8–31,3)%	0,0001
ЖДА	7	6,86(2,8–13,6)%	0,39	4	7,14(2,0–17,3)%	0,462	3	6,52(1,36–17,9)%	0,636
Всего НР	37	36,2(26,9–46,3)%	<0,0001	23	41,1(28,1–55,0)%	<0,0001	14	30,4(17,7–45,7)%	<0,0001
Количество больных с НР	29	28,4(19,9–38,2)%	<0,0001	19	33,9(21,8–47,8)%	<0,0001	10	21,7(10,9–36,3)%	<0,0001

*–уровень статистической значимости частоты нежелательных реакций по критерию z

В группе больных принимавших ривароксабан ОНМК по ишемическому типу развилось у 6(10,7%) больных, а у принимавших аписабан у 1 (2,17%) больного, о данная разница была статистически незначима ($p=0,125$ по критерию Фишера).

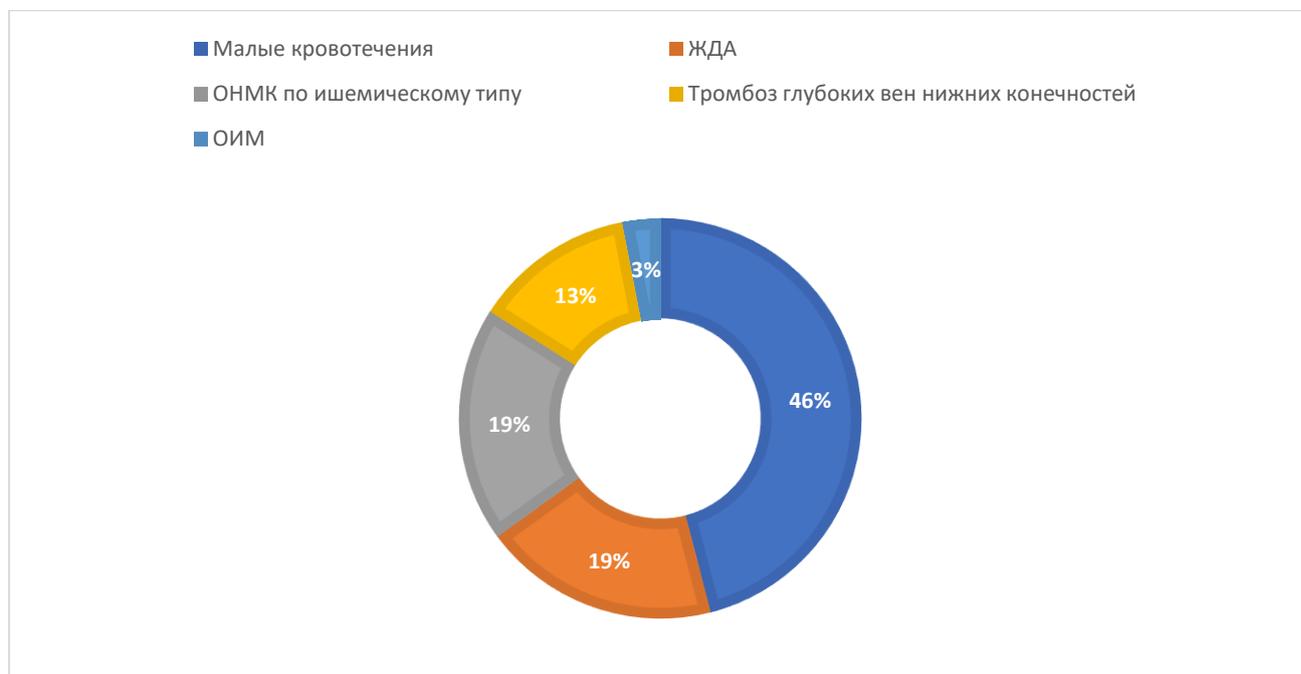


Рисунок 16 –Распределение по виду НР (n=37)

Был проведен анализ основных клинических характеристик и лабораторных показателей в группе больных с НР. В Таблицах 33,34 представлена клиническая характеристика и принимаемые препараты у больных с НР.

В Таблице 35 представлены результаты лабораторных исследований в группе больных с НР. Между больными с НР и отсутствием НР отмечалась статистически значимая разница по средним значениям мочевины калия и железа, которые были выше у больных с отсутствием НР. У больных с НР были статистически значимо выше уровень лейкоцитов и тромбоцитов. Значения лабораторных показателей в обеих этих группах больных колебались в пределах референтных значений и клинического значения данные различия не имели.

Таблица 33 – Клиническая характеристика пациентов с нежелательными реакциями

Показатель	Вся группа (n=29)		Принимающие апиксабан (n=10)		Принимающие ривароксабан (n=19)	
	Количество в группе	Доля в группе (%)	Количество в группе	Доля в группе (%)	Количество в группе	Доля в группе (%)
Средний возраст М(σ), лет	74,2(6,2)		77,7(9,4)		78,2(8,1)	
в т.ч.46–60 лет	3	10,34	1	10	2	10,53
61–75 лет	9	31,03	3	30	6	31,58
Старше 75 лет	17	58,62	6	60	11	57,89
Женщины	13	44,83	5	50	8	42,1
Мужчины	16	55,17	5	50	11	57,89
Форма фибрилляции предсердий						
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	13	44,83	3	30	10	52,63
Постоянная форма фибрилляции предсердий	16	55,17	7	70	9	47,37

Продолжение таблицы 33

Заболевания сердечно-сосудистой системы						
ИБС:						
Постинфарктный кардиосклероз	1	3,45	0	0	1	5,26
Стенокардия напряжения						
в т.ч. II ф.к.	4	5,88	3	30	1	5,26
в т.ч. III ф.к.	2	5,88	1	10	1	5,26
Последствия ОНМК	7	10,78	1	10	6	31,58
Фоновое заболевание						
СД 2 типа	10	34,48	3	30	7	36,84
ХОБЛ	4	13,8	0	0	4	21,05
Артериальная гипертензия						
в т.ч. 2 стадии	3	11,76	1	10	2	10,53
в т.ч. 3 стадии	26	82,35	9	90	17	89,47
ХСН						
в т.ч. НК 2а по NYHA	3	11,76	2	20	1	5,26

Продолжение таблицы 33

в т.ч. НК 26 по НУНА	3	11,76	2	20	1	5,26
ХБП						
в т.ч. 2	8	27,59	3	30	5	26,32
в т.ч. 3А	12	41,38	4	40	8	42,1
в т.ч. 3В	9	31,03	3	30	6	31,58

Таблица 34 – Препараты, принимаемые пациентами, для лечения сопутствующих заболеваний у пациентов, с НР

Препарат	Количество больных	Доля от всей группы (%)
Бета-адреноблокаторы	21	72,4
иАПФ	7	24,14
БРА	12	41,38
Статины	16	55,17
БКК		
Производные дигидропиридина	6	20,69
Производные фенилалкиламина	0	
Диуретики	10	34,48
Пероральная сахароснижающая терапия	10	34,48

Таблица 35 – Лабораторные показатели ан. крови и биохимического исследования у больных с НР и без развития НР

Показатели	Больные с НР (n=29)		Больные без НР (n=73)	
	M(σ)	p*	M(σ)	p*
Гемоглобин (г/л)	131,3(18,8)	0,598	132,8(14,0)	0,385
Эритроциты (10^{12} /л)	4,6(0,7)	0,834	4,3(0,7)	0,09
Лейкоциты (10^9 /л)	7,5(2,2)	0,276	6,3(1,77) ¹	0,134
Тромбоциты (10^9 /л)	279,8(58,0)	0,112	212,3(56,0) ¹	0,198
АЛТ (МЕ/л)	21,3(7,7)	0,263	20,2(8,1)	0,07
АСТ (МЕ/л)	22,8(6,8)	0,158	22,4(4,6)	0,805
Креатинин (мкмоль/л)	100,5((18,0)	0,537	101,6(15,5)	0,320
Мочевина (ммоль/л)	6,1(1,5)	0,121	7,25(2,4) ¹	0,08
Калий (ммоль/л)	4,4(0,6)	0,298	4,9(0,9) ¹	0,194
Железо (мкмоль/л)	10,8(3,2)	0,07	14,6(4,5) ¹	0,262

*— достоверность по критерию Шапиро — Уилка для нормального распределения.

¹—достоверность разницы в зависимости от наличия НР по критерию t (Стьюдента).

В Таблице 36 представлены средние значения показателей коагулограммы у больных, получавших иХа и не имевших НР, а также в двух подгруппах больных с НР. У больных с тромботическими осложнениями (ОНМК и ТГВ) и у больных с малыми кровотечениями.

Таблица 36 – Показатели коагулограммы у пациентов с отсутствием и с наличием НР

	Min.	Max.	M(σ)	Критерий Шапиро — Уилка для нормального распределения.
У больных без НР (n=73)				
АЧТВ	25,7	37,7	30,0(4,6)	p=0,3762
МНО	0,99	2,70	1,56(0,8)	p=0,113
Фибриноген	2,1	4,40	3,1(0,9)	p=0,8307
ТВ	17,0	18,1	17,6(0,6)	p=0,8999
Протромбин	50,0	75,0	65,0(13)	p=0,3631
У больных с ОНМК и ТГВ (n=12)				

Продолжение таблицы 36

АЧТВ	32,4	36,9	34,2(1,9)	p=0,544
МНО	1,5	2,1	1,84(0,3)	p=0,780
Фибриноген	2,9	3,2	3,1(0,15)	p=0,127
ТВ	17,2	17,8	17,4(0,6)	p=0,899
Протромбин	49,0	58,0	53,8(4,0)	p=0,796
У больных с малыми кровотечениями (n=17)				
АЧТВ	26,2	36,8	31,2(2,9)	p=0,622
МНО	1,9	2,12	1,97(0,2)	p=0,08
Фибриноген	2,4	3,1	2,8(0,25)	p=0,117
ТВ	17,3	17,9	17,5(0,7)	p=0,729
Протромбин	45,0	83,0	57,2(8,7)	p=0,07

Полученные результаты не продемонстрировали статистически значимой разницы между больными с отсутствием НР, и в подгруппах больных с ОНМК и ТГВ, и больных с малыми кровотечениями.

Таким образом, мы не обнаружили значимых изменений в лабораторных показателях, которые могли быть связаны с развивающимися НР.

Для уточнения значений уровня X фактора и анти-Ха активности необходимых для возникновения НР. Были рассчитаны его значения у больных с различными НР, они представлены в Таблице 37. У больных с ОНМК отмечалось повышение уровня X фактора в плазме, медиана составляла 16,8 мкг/мл и была выше верхнего предела референтных значений (11,7 мкг/мл). У всех больных с ОНМК уровень X фактора оставался выше референтных значений. Такая же тенденция отмечалась и у больных с ТГВ, медиана значений X фактора у данных больных составляла и 14,1 мкг/мл у 2 из 5 больных значения X фактора оставались в пределах нормативных значений, а у 3 из 5 больных с ТГВ значения X фактора были выше референтных значений.

У больных с малыми кровотечениями медиана значений X фактора составляла 9,6 мкг/мл, при нижнем уровне референтных значений X фактора в 9,7 мкг/мл. У 11(65%) больных он был ниже референтных значений, у 1 больного выше

референтных значений, а у остальных 5 (29%) больных оставалась в референтных пределах. У 4 из 7 больных с ЖДА значения X фактора в плазме крови соответствовали референтным значениям, а у 3 превышали референтные значения максимально до 16,3 мкг/мл.

Полученные результаты уровня X фактора в плазме крови у больных с НР свидетельствовали, что для тромботических осложнений было характерно повышение уровня X фактора, а для малых кровотечений снижения X фактора в плазме крови относительно референтных значений.

Для уточнения влияния выявленных изменений уровня X фактора и развившихся НР, был проведен ROC анализ. Результаты проведенного исследования ROC зависимости представлены в таблице 38. По результатам проведенного анализа отмечалось наличие статистически значимой зависимостью между уровнем X фактора и развитием ОНМК. Повышение уровня X фактора выше 12,6 мкг/мл с чувствительностью 83,3% и специфичностью 63,6% увеличивало вероятность развития ОНМК, даже несмотря на прием ингибиторов Ха фактора. ROC кривая такой зависимости представлена на рисунке 17.

У больных с ТГВ так же отмечалась такая зависимость: риск его развития отмечался при уровне X фактора выше 13,6 мкг/мл, но статистически такая тенденция была незначима и специфичность составляла всего 37,7%.

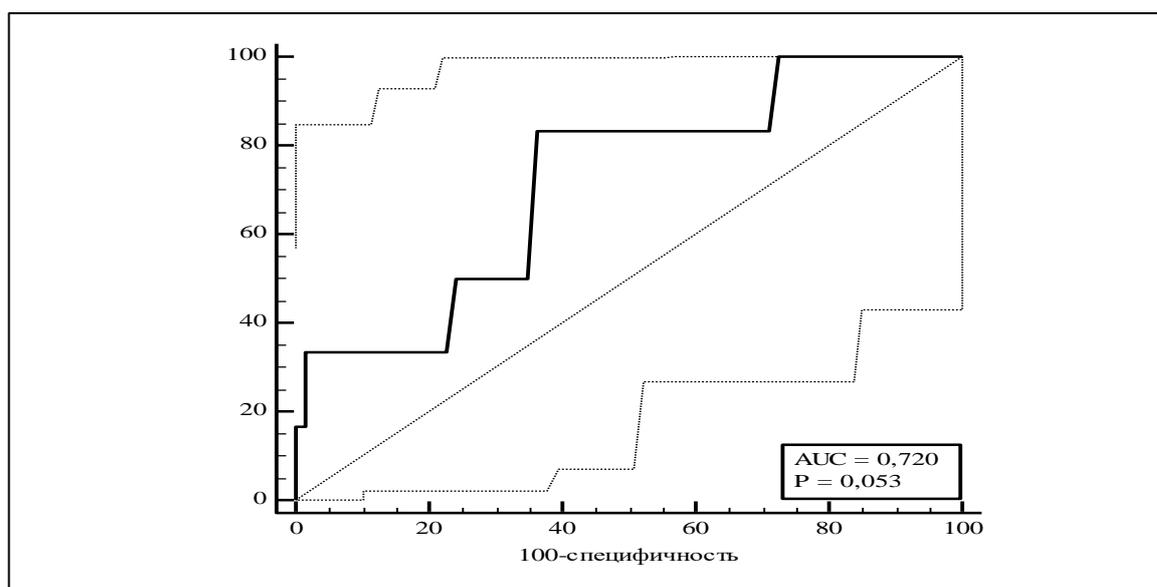


Рисунок 17 – ROC кривая зависимости ОНМК от уровня X фактора (n=102)

Таблица 37 – Концентрация X фактора (мкг/мл) в плазме у больных с нежелательными реакциями при приеме апиксабана и ривароксабана

	К-во больных	Мо	ДИ95%	Мин–Макс	Критерий Шапиро — Уилка для нормального распределения
ОНМК по ишемическому типу	7	16,8	13,3–20,5	13,3–20,8	p=0,06
Острый инфаркт миокарда	1	13,3	–	–	–
Тромбоз глубоких вен н/к	5	14,1	12,4 –16,5	11,5–17,4	p=0,653
Кровотечение малое	17	9,6	5,8–11,6	2,7–15,3	p=0,983
ЖДА	7	13,3	11,1–15,3	10,8–16,3	P=0,912

Таблица 38 – Показатели ROC зависимости между уровнем X фактора и развитием нежелательных реакций при приеме апиксабана и ривароксабана (n=37)

Нежелательные реакции	AUC _{ROC} (σ)	ДИ 95% AUC _{ROC}	Связанный уровень	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Достоверность
ОНМК	0,720	0,601–0,819	более 12,6 мкг/мл	83,3	63,6	0,053
ТГВ	0,647	0,526–0,756	более 13,6 мкг/мл	100,0	37,7	0,333
Малое кровотечение	0,735	0,618–0,833	менее 10,7 мкг/мл	72,7	68,8	0,003
ЖДА	0,623	0,501–0,735	менее 10,5 мкг/мл	100,0	34,8	0,430

Так же была получена статистически значимая ROC взаимосвязь между малым кровотечением и уровнем X фактора. AUC_{ROC} составляла 0,735, кривая этой зависимости представлена на рисунке 18. Риск развития малого кровотечения был связан со снижением X фактора ниже 10,7 мкг/мл, т.е. ниже референтного предела значений X фактора, при чувствительности данного критерия 72,7% и специфичности 68,8%.

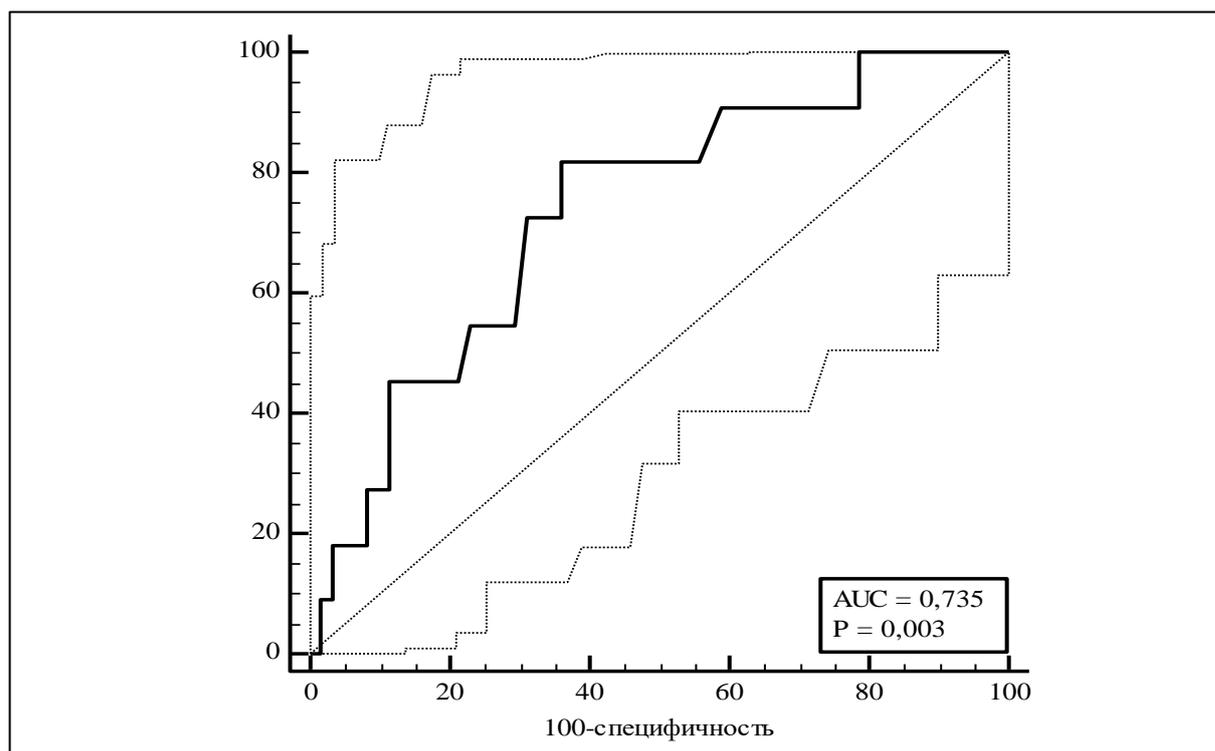


Рисунок 18 – ROC кривая зависимости развития малого кровотечения от уровня X фактора (n=102)

Развитие анемии было связано еще с более выраженным снижением X фактора, менее 12,5 мкг/мл, но ROC взаимосвязь была статистически незначима, и специфичность такой зависимости составляла всего 34,8%.

Средние значения минимальной анти-Xa активности у больных с НР представлены в Таблице 39. Значения анти-Xa активности значительно колебались в подгруппах больных, и не отмечалось статистически значимой разницы в зависимости от вида нежелательной реакции.

Так же была проанализирована частота развития нежелательных реакций в зависимости от принимаемой дозы ривароксабана и аписабана.

Таблица 39 – Анти-Ха активность у больных с нежелательными реакциями при приеме апиксабана и ривароксабана

	К-во больных	Мо	ДИ95%	Min–Max	Критерий Шапиро — Уилка для нормального распределе ния
У больных принимавших ривароксабан					
ОНМК по ишемическому типу	6	103,5	27,7–187,0	23,2–194,0	0,885
Острый инфаркт миокарда	1	155,8	–	–	–
Тромбоз глубоких вен н/к	3	36,5	–	27,0 – 46,4	–
Кровотечение малое	9	82,9	24,0–170,0	21,0–194,7	0,113
ЖДА	4	94,2	36,2– 181,0	46,5– 194,0	0,09
У больных принимавших апиксабан					
ОНМК по ишемическому типу	1	144,9	–	–	–
Острый инфаркт миокарда	–	–	–	–	–
Тромбоз глубоких вен н/к	2	122,2	–	99,4– 144,9	–
Кровотечение малое	8	141,9	102,5–190,3	100,1– 196,5	0,341
ЖДА	3	128,0	–	20,8– 155,9	0,165

На рисунке 19 представлена частота нежелательной реакции у больных в зависимости от принимаемой суточной дозы препарата.

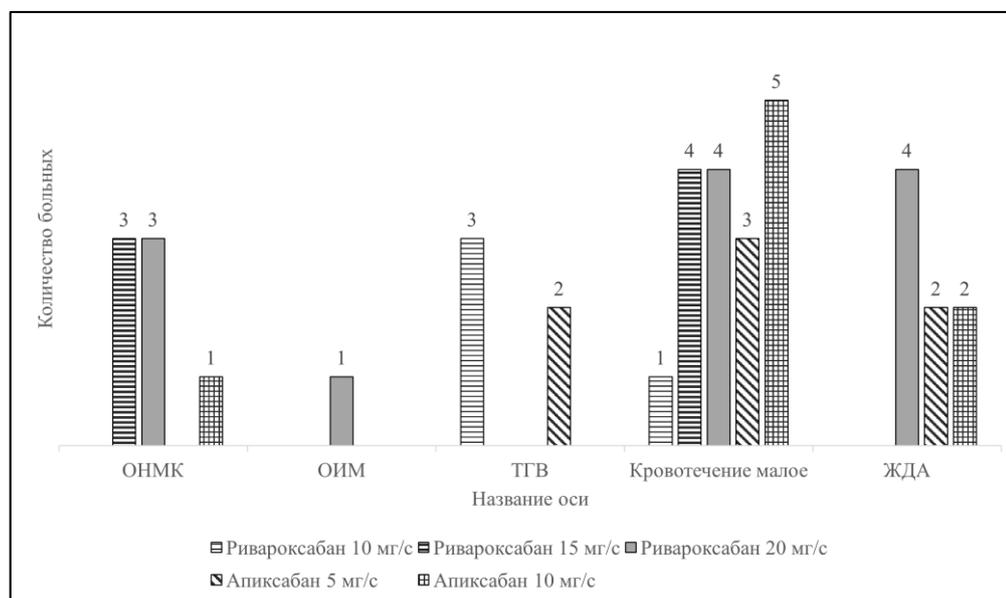


Рисунок 19 – Количество больных с НР при различных суточных дозах иХа

У больных, получавших апиксабан в суточной дозе 5 мг, нежелательные реакции отмечались у 5(18%) больных, а в дозе 10 мг 5(28%) больных, разница значений была статистически не значима. У больных принимавших ривароксабан 10 мг/с, частота НР составляла 3(33%) больных, 15 мг/с – 6(23%) %, 20 мг/с – 10(48%), разница значений была статистически не значима. Таким образом, анализ влияния различных клинических факторов и лабораторных показателей на развитие нежелательных реакций показал статистически значимое влияние уровня X фактора на развитие НР. Для уточнения клинического значения выявленной зависимости был рассчитан относительный риск (ОР) развития нежелательных реакций в зависимости от уровня X фактора в плазме крови. Результаты представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Относительный риск развития НР при приеме иХа, в зависимости от уровня X фактора в плазме крови

Нежелательные реакции	Связанный уровень X фактора	ОР	ДИ 95%	Достоверность

Продолжение таблицы 40

ОНМК	более 12,6 мкг/мл	9,4	1,9–74,3	0,034
ТГВ	более 13,6 мкг/мл	4,1	0,5–35,0	0,197
Малое кровотечение	менее 10,7 мкг/мл	3,2	1,2–8,7	0,021
ЖДА	менее 10,5 мкг/мл	1,14	0,25–7,9	0,694

Полученные результаты свидетельствуют о наличии увеличения риска ОНМК у больных получающих иХа при факторе риска более 12,6 мкг/мл до 9,4 ($p=0,034$), а при снижении X фактора ниже 10,7 мкг/л увеличивается риск малого кровотечения в 3,2 раза ($p=0,021$). Риск ТГВ или риск железодефицитной анемии то же был выше 1,0, но статистически увеличение риска было незначимо.

Проведенный нами анализ факторов, влияющих на риск нежелательных реакций показал, что X фактор является независимым фактором, влияющим на риск развития нежелательных явлений у больных принимающих иХа. Высокая концентрация X фактора может являться фактором риска малых кровотечений, а повышение – тромботических осложнений. Для иллюстрации наших результатов приводим выписки пациентов, у которых развились НЯ, ОНМК по ишемическому типу (пациент Н) и кровотечение из десен и носовые кровотечения (пациент С)

3.6 Клинический случай №1

Пациент Н, мужчина 83 г., не работает.

Жалобы: на кровоточивость десен при чистке зубов, приеме твердой пищи на протяжении 2-х недель, эпизоды кратковременных, неспровоцированных носовых кровотечений, не связанных с повышением артериального давления, одышку при умеренной физической нагрузке (ходьба быстрым темпом), длительное время, без отрицательной динамики, редкий кашель со скудной мокротой, длительное время, без отрицательной динамики.

Anamnesis vitae: ХОБЛ, длительное время, с редкими обострениями, 1 эпизод внебольничной пневмонии без госпитализации 3 года назад.

Физическое и психическое развитие происходило в соответствии с возрастными нормами. Имеет высшее образование, воздействия профессиональных вредностей не зафиксировано. Пенсионер.

Семейный анамнез: женат; 2–е детей; здоровы.

Наследственный анамнез: не отягощен.

Социально–бытовой анамнез: питается регулярно, диету не соблюдает, соблюдает личную гигиену.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, типичная пневмония, аппендэктомия 1986г.

Вредные привычки: Индекс курильщика – 16,25 пачек/лет.

Аллергический анамнез: не отягощен.

Anamnesis morbi: ИБС, стенокардия напряжения, гипертоническая болезнь длительно. Впервые фибрилляция предсердий зафиксирована в 2002 году, после ОНМК по ишемическому типу, тактика контроля ЧСС, длительное время принимал Варфарин, с 06.2020 году начал принимать ПОАК (Ривароксабан 20 мг). Ранее нежелательные реакции не отмечал. ОИМ отрицает.

Госпитализации за последний год отрицает.

Объективное обследование: Сознание ясное. Общее состояние средней тяжести.

Положение активное. Конституция нормостенического типа. Рост 174 см. Вес 87 кг.

ИМТ=28,8 кг/м². Кожные покровы чистые, сухие, тургор кожи снижен. Видимые слизистые нормальной окраски. Увеличенные лимфатические узлы не пальпируются. Суставы на момент осмотра без видимых изменений и признаков воспаления. Мышечный тонус неизменен. При осмотре лица патологии не выявлено. Склеры нормальной окраски. Отеков нет, пастозность голеней до средней трети. Подкожно–жировая клетчатка развита избыточно по мужскому типу.

Органы дыхания: Носовое кровотечение на момент осмотра отсутствует. Голос громкий, чистый. Дыхание ритмичное, грудная клетка симметрично вовлекается в акт дыхания ЧДД=17. При пальпации болезненности не выявлено, эластичность грудной клетки снижена, голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. Над всем

легочным полем выслушивается ослабленное везикулярное дыхание, проводится во все отделы легких. Дополнительные дыхательные шумы не выслушиваются.

Органы сердечно-сосудистой системы: Пульс не ритмичный, ЧСС=76 уд/мин, пульс =72 уд/мин, дефицит пульса – 4. АД 135/70 мм. рт. ст

Органы пищеварения: исследование полости рта: Язык влажный, розового цвета, на спинке белый налёт, без трещин и язв. Слизистая оболочка глотки не гиперемирована, влажная. Живот округлой формы, увеличен в объеме за счет ПЖК, симметричный, послеоперационный рубец без особенностей. Асцита нет. Подкожные сосудистые анастомозы не выражены. Окружность живота на уровне пупка 105 см. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, защитное напряжения мышц передней брюшной стенки отсутствует. Грыжевые выпячивания не пальпируются. Нижний край печени не выступает из-под реберной дуги. На момент осмотра область почек безболезненна при пальпации. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Болезненности в мочеточниковых точках нет. Боли в области мочевого пузыря отсутствуют. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Дизурических явлений нет.

Больной правильно ориентирован в окружающем пространстве и времени.

Клинические обследования

Общий анализ крови: лейкоциты $8,4 \times 10^9$ /л, гемоглобин 132 г/л, эритроциты $4,7 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 41,3%, MCV 87,9 фл, MCH 27,2 пг, тромбоциты $232,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 2 мм/ч.

Биохимия крови: Общий белок 69,5 г/л, АЛТ 15 ед/л, АСТ 21 ед/л, глюкоза 4,1 ммоль/л, холестерин 5,9 ммоль/л, креатинин 114 мкмоль/л, азот мочевины 6,1 ммоль/л, СКФ 51 мл/мин./1,73 м², общий билирубин 11,1 мкмоль/л, К 5 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л.

Анализ мочи: рН 5,0, уд.вес 1020, прозрачная, белок–отриц., глюкоза–отриц., кетоновые тела– отриц., билирубин, уробилин –отриц., цилиндры 0,12/мкл, эпителий 2 /мкл, лейкоциты 2/мкл, эритроциты 3,6/мкл, кристаллы 0,2/мкл, Бактерии 7,8/мкл, слизь–отсутствует.

Коагулограмма: фибриноген 2,43 г/л, АЧТВ 33,8 сек, ТВ 16,7 сек, протромбин 82%.

При дополнительном лабораторном обследовании:

X фактор: 6,8 мкг/мл

Максимальная Анти-Ха активность: 255 нг/мл

Минимальная Анти-Ха активность: 31,2 нг/мл

РГ ОГК: без видимых очаговых и инфильтративных изменений.

ЭГДС: Катаральный гастрит

КФС: Органической патологии не выявлено. Слизистая оболочка толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки имеет нормальный вид.

ЭКГ: Фибрилляция предсердий, нормосистолия, ЧСС 72–84/мин. ЭОС отклонена влево.

ЭХО КГ: признаки атеросклеротических изменений стенок аорты, створок аортального клапана. Дилатация полости левого предсердия (объем 71 мл). Размеры других камер сердца не увеличены. Толщина миокарда левого желудочка в пределах нормы. Нарушений локальной и глобальной сократимости миокарда левого желудочка не выявлено. ФВ 55–58%. Признаки легочной гипертензии. СДЛА 35 мм рт.ст.

УЗДС вен нижних конечностей: Проприодимость вен нижних конечностей не нарушена. Клапанной несостоятельности нет. Варикозное расширение вен нижних конечностей 1 степени.

Консультация стоматолога: ротовая полость санирована. Признаков гингивита нет.

Консультация ЛОРа: Признаки состоявшегося кровотечения, патологии слизистой не выявлено.

Клинический диагноз:

Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II ФК. Артериальная гипертензия 3 степени, II стадии, риск 4

Фоновое: ХОБЛ: 2 ст., невыраженные симптомы, редкие обострения, средней степени тяжести, ремиссия. Легочная гипертензия. Последствия ОНМК по ишемическому типу от 2002 года.

Осложнения: Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолическая форма. CHA2DS2–VASc 4 балла, HAS–BLED 3 балла. EHRA I. Кровотечение из десен, носовое на фоне лекарственной терапии, вне обострения.

Сопутствующее: Употребление табака. Варикозное расширение вен нижних конечностей 1 степени.

Лечение:

1. Режим общий, снижение массы тела, отказ от курения.
2. Формотерол 12 мкг 2 раза в сутки ингаляционно длительно
3. Бисопролол 10 мг утром (утром в оригинале Сотатегксал 40 мг 2 раза в день)
4. Амлодипин 7,5 мг вечером, длительно, под контролем АД
5. Аторвастатин 40 мг утром, длительно, под контролем липидного профиля.
6. Ривароксабан 20 мг утром
7. Торасемид 5 мг утром натощак, длительно
8. Лизиноприл 5 мг утром натощак, длительно.

Данный клинический случай демонстрирует что, снижение X фактора, у больного получавшего ривароксабан в суточной дозе 20 мг, при высокой антиХа активности может способствовать развитию малых кровотечений.

3.7 Клинический случай №2

Пациент С, мужчина, 84 г.. не работает.

Жалобы: одышку при физической нагрузке (ходьба в привычном темпе), длительное время, без отрицательной динамики; эпизоды учащенного неритмичного сердцебиения; на общую апатию, снижение настроения.

Анамнез жизни: физическое и психическое развитие происходило в соответствии с возрастными нормами. Имеет высшее образование, воздействия профессиональных вредностей не зафиксировано. Пенсионер.

Семейный анамнез: вдовец; 1 ребенок – здоров.

Наследственный анамнез: не отягощен.

Социально–бытовой анамнез: питается регулярно, соблюдает личную гигиену.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, типичная пневмония 2019 год, холецистэктомия 1992 год.

Вредные привычки: стаж курения 18,5 пачка/лет, на настоящий момент 29 лет не курит.

Аллергический анамнез: иАПФ, БРА – сухой кашель

Anamnesis morbi: ИБС, стенокардия напряжения, гипертоническая болезнь, ХСН с сохранной фракцией выброса, НК2а, длительно. Впервые фибрилляция предсердий зафиксирована в 2017 году, случайная находка на осмотре, с 2020 тактика контроля ЧСС, длительное время принимал Варфарин, с 09.2020 году начал принимать ПОАК (Ривароксабан 15 мг). Ранее НЯ не отмечал. ОИМ отрицает.

Госпитализации за последний год отрицает.

Объективное обследование: сознание ясное, ориентирован в месте пространстве и времени. Общее состояние средней тяжести. Положение активное. Рост 171 см. Вес 74 кг. ИМТ=25,3 кг/м². Кожные покровы чистые, сухие, тургор кожи снижен. Акроцианоз. Увеличенные лимфатические узлы не пальпируются. Суставы на момент осмотра без видимых изменений и признаков воспаления. Мышечный тонус неизменен. Склеры нормальной окраски. Отеков нет, пастозность голеней до средней трети.

Органы дыхания: дыхание через нос свободное. Дыхание ритмичное, грудная клетка вовлекается симметрично с обеих сторон, ЧДД=17. При пальпации болезненности не выявлено. Над всем легочным полем выслушивается ослабленное везикулярное дыхание, проводится во все отделы легких. Дополнительные дыхательные шумы не выслушиваются.

Органы сердечно–сосудистой системы: пульс не ритмичный, ЧСС=87 уд/мин, пульс =83 уд/мин, дефицит пульса – 5, напряжение умеренное, наполнение удовлетворительное. АД 125/70 мм. рт. ст

Органы пищеварения: Язык влажный, розовый, без трещин и язв, на спинке белый налёт, влажный. Слизистая оболочка глотки не гиперемирована, миндалины не увеличены. Живот округлой формы, симметричный, послеоперационный рубец без

особенностей. Подкожные сосудистые анастомозы не выражены. Асцита нет. Живот мягкий, безболезненный, защитное напряжение мышц передней брюшной стенки не выявлено. При аускультации живота выслушиваются нормальные перистальтические кишечные шумы. Нижний край печени не выступает из-под реберной дуги. Область почек безболезненна при пальпации, симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное, дизурических явлений не выявлено.

Эпизод ОНМК: госпитализирован с подозрением на ишемический инсульт, диагноз подтвердился. По телефону с пациентом: жалобы на снижение памяти, слабость в кисти левой руки; со слов терапия прежняя.

Клинические обследования

Общий анализ крови: Лейкоциты $11,6 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,0\text{--}9,0 \cdot 10^9/\text{л}$); эритроциты $5,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($3,90\text{--}5,00 \cdot 10^{12}/\text{л}$); гемоглобин 160 г/л (120–160 г/л); гематокрит 38,30% (36,0–48,0%); тромбоциты 218/л ($180\text{--}320 \cdot 10^9/\text{л}$); СОЭ 5 мм/ч (2–10 мм/час)

Биохимический анализ крови: Общий белок 71,2 г/л (66,0–87,0 г/л); АЛТ 23 ед/л (10–45 ед/л); АСТ 19 ед/л (10–35 ед/л); Глюкоза 4,6 ммоль/л (3,5–5,9 ммоль/л); Холестерин 7,1 ммоль/л (0,00–5,30 ммоль/л); Креатинин 132 мкмоль/л (44–110 мкмоль/л); СКФ 31 мл/мин/1,73 м²; Азот мочевины 5,2 ммоль/л (1,7–8,3 ммоль/л); Общий билирубин 15,7 мкмоль/л (1,7–20,0 мкмоль/л); К 4,3 ммоль/л (3,50–5,10 ммоль/л)

Коагулограмма: Фибриноген 3,17 г/л (1,8–4,0); АЧТВ 34,2 сек (24–34); ТВ 17,8 сек (14–20); Протромбин 49% (78–142)

X фактор: 14,18 мкг/мл

Максимальная анти-Xa активность: 206,4 нг/мл

Минимальная анти-Xa активность: 23,20 нг/мл

Лабораторное исследование мочи

Общий анализ мочи: Цвет бледно-желтый; Реакция рН 5,4 (5–10); Плотность 1015 (1010–1020); Прозрачность полная; Белок качест. отрицательный; Глюкоза качеств. отрицательный; Кетоновые тела отрицательный; Билирубин отрицательный; Уробилин норма; Цилиндры 0,2 /мкл

(0–2,25); Эпителий клеточный плоский 3,2/мкл (0–5,7); Лейкоциты 4 /мкл (0–9,2); Эритроциты 3,6 /мкл (0–13,1); Кристаллы 0,4 /мкл (0–10); Слизь отсутствует; Бактерии 5,1 /мкл (0–200)

РГ ОГК: без видимых очаговых и инфильтративных изменений.

ЭГДС: Признаки атрофического гастрита. Несостоятельность сфинктера кардии.

КФС: Органической патологии не выявлено.

ЭКГ: Фибрилляция предсердий, нормосистолия, ЧСС 83–91/мин. ЭОС отклонена влево.

ЭХО КГ: Признаки атеросклеротических изменений стенок аорты, створок аортального клапана. Дилатация полости левого предсердия (объем 82 мл). Гипертрофия левого желудочка. Нарушений локальной и глобальной сократимости миокарда левого желудочка не выявлено. ФВ 52%.

При ретроспективном наблюдении: Госпитализация с диагнозом ОНМК по ишемическому типу 23.01.2022–04.02.2022. При выписке терапия сохранена.

Клинический диагноз:

Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II ФК. Артериальная гипертензия 3 степени, II стадии, риск 4.

Фоновое: Последствия ОНМК по ишемическому типу от 01.2022 года. ХБП С3б.

Осложнения: ХСН с сохранной фракцией выброса, НК 2а по NYHA. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолическая форма. CHA2DS2–VASc 4 балла, HAS–BLED 3 балла. ХБП С3б

Сопутствующее: Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза.

Лечение

1. Режим общий, снижение массы тела, отказ от курения.
2. Омепразол 20 мг утром, за 30 минут до еды, длительно
3. Ривароксабан 15 мг, длительно
4. Бисопролол 5 мг утро, длительно, контроль ЧСС
5. Эналаприл 10 мг утром, вечером, длительно, контроль АД
6. Торасемид 5 мг утром, длительно
7. Розувастатин 15 мг утром, длительно под контролем липидного профиля.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Факторы свертывания крови играют центральную роль в реакциях инициации и распространения тромбообразования, и дисбаланс в этой сложной реакционной системе может привести к венозному тромбозу (ВТ). У пациентов с фибрилляцией предсердий риск тромбоза значительно повышен из-за гемодинамических нарушений, отношение рисков составляет 3.69 [139]. ПОАК призваны снижать эти риски, а значит, изменения в коагуляционной системе, неадекватное подавление X фактора могут привести к недостаточному снижению этого риска.

Исследование de Visser показало, что высокие уровни FX предсказывают риск тромбоза, но не являются независимым фактором риска венозного тромбоза, если принимать во внимание уровни других витамин K-зависимых белков [23]. Вышеуказанное исследование проводилось на здоровых людях без дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений, в популяции, рассматриваемой нами этот риск заведомо повышен из-за гемодинамических нарушений. И так как исследуемые нами препараты действуют именно через блокаду X фактора свертывания крови, его вариабельность в крови может приводить с НЯ, точно так же, как и уровни могут изменяться на фоне ССЗ. При изучении влияния X фактора на время свертывания крови, было показано, что оно становится измеримым только после достижения концентрации 6 мкг/мл (т.е. концентрации ниже могут сопровождаться значимым повышением риска кровотечения). При этом при достижении концентраций 10 и 30 мкг мл⁻¹ время свертывания изменялось в рамках целевых значений и составляло 640 и 430 секунд соответственно, что так же может соответствовать заключению, что это не независимый фактор риска тромбоза. [140]В своей работе Brown MA приводит нормальный уровень X фактора как 5–10 мкг/мл [141]. По нашим данным в группе здоровых добровольцев уровни составили от 8,6 до 12,6 мкг/дл, с 95% доверительным интервалом от среднего от 10,8 до 11,6. Средние концентрации X фактора у пациентов, принимавших иХа или имевших с ССЗ, не получавших иХа,

статистически значимо не отличаются ни от полученных нами, ни от описанных в литературе. Учитывая, отклонение преимущественно в сторону увеличения концентрации фактора, вероятно, у этих групп риск тромбоза преобладает над риском кровотечения, так как в него вовлекаются и иные звенья гемостаза.

Многие исследования показали, что показатель анти-Ха активности при приеме иХа, коррелирует с концентрацией препарата в крови. Это уже использовалось и в фармакокинетических исследованиях лекарств, так и при попытках оценить их риски [54,142,143]. В Таблицах 41, 42 приведено сравнение значений анти-Ха активности, полученных в разных исследованиях.

При сравнении с полученными нами результатами исследования A.Mavri стоит отметить, что существует не только межиндивидуальная вариабельность, вариабельность от группы пациентов значений анти-Ха активности, но и вариабельность в зависимости от методики исследования. Так полученные нами значения минимальной анти-Ха активности для дозировки 5 мг/сутки оказались значимо ниже как по средним значениям, так и по значениям 25–75% перцентиля, это может быть связано как с вышеуказанными причинами. (наша группа в целом похожа на группу A5). В то же время для аликсабана в дозировке 10 мг/сутки минимальные значения анти-Ха активности, полученные нами и группой исследователей, находились примерно в одном диапазоне, а полученные нами максимальные – значимо превышали уровни в других исследованиях. Аналогично высокие цифры максимальной анти-Ха активности для обеих дозровок были показаны в работе Tania Ahuja [144].

В исследовании, проведенном в Южной Корее, без оценки относительно времени приема препарата значения концентраций ривароксабана получились сходными с полученными нами. Они составляли, 2,3–395,3 ($205,3 \pm 162,4$) нг/мл для дозировки ривароксабана 15 мг в сутки, и 3,6–494,8 ($119,6 \pm 95,1$) нг/мл для 20 мг в сутки [145]. В указанной ранее работе Tania Ahuja изучалась только полная дозировка ривароксабана, при минимальной анти-Ха активности значения получились сходными с нашими, при максимальной – выше.

Таблица 41 – Сравнение значений анти-Ха активности при приеме апиксабана

Препарат, дозы	Минимальная анти-Ха активность (нг/мл)			Максимальная анти-Ха активность (нг/мл)		
	Mo	Min-Max	25%-75% процентиль	Mo	Min-Max	25%-75% процентиль
Собственные результаты						
Апиксабан 5 мг (n=28)	19,3	8,6–150,7	10,1–28,6	369,8	123,6–562,0	209,3–440,3
Апиксабан 10 мг (n=18)	81,01	34,0–194,7	38,2–112,3	403,0	134,9–574,6	235,9–517,2
Литературные данные						
Апиксабан 5 мг STA-Liquid anti-Ха [151]	70	27–171	53–93	138	84–323	107–177
Апиксабан 10 мг STA-Liquid anti-Ха [151]	93	47–224	71–121	197	109–388	154–274
Апиксабан STA-Liquid anti-Ха [152]	103,5	44,0–340,6		217,4	65,6–496,6	
Апиксабан 5 мг Berichrom Heparin anti-Ха [151]	83	46–206	64–104	165	133–184	105–348
Апиксабан 10 мг Berichrom Heparin anti-Ха [151]	115	87–152	62–262	206	178–269	126–396
Апиксабан 5 мг [144]	105	41–274		259	102–657	
Апиксабан 10 мг [144]	91	5–173		255	46–477	

Таблица 42 – Сравнение значений анти-Ха активности при приеме ривароксабана

Препарат, дозы	Минимальная анти-Ха активность (нг/мл)			Максимальная анти-Ха активность (нг/мл)		
	Mo	Min-Max	25%-75% перцентиль	Mo	Min-Max	25%-75% перцентиль
Собственные результаты						
Ривароксабан 10 мг (n=9)	27,6	27,0–32,0	27,4–30,4	117,0	100,4–297	111,4–280,3
Ривароксабан 15 мг (n=26)	55,12	21,0–112,0	37,0–97,4	238,02	108,0–502,0	136,0–287,4
Ривароксабан 20 мг (n=21)	108,0	21,1–198,0	51,9–142,2	266,73	242,0–286,0	245,0–285,0
Литературные данные						
Ривароксабан 15 мг [147]	57	18–136		229	178–313	
Ривароксабан 20 мг [147]	44	12–137		249	184–343	
Ривароксабан[153]		0,28±0,31 МЕ/мл	0,00–1,29 МЕ/мл 0–290,25 нг/мл		2,08±0,91 МЕ/мл	0,44–3,65 МЕ/мл 99–821,25 нг/мл
Ривароксабан 20 мг[144]	98		14–209	315.1	19–517	
Ривароксабан 20 мг [154]		12–137			184–343	
Ривароксабан [152]	25,0	25,0–222,0		196,1	25,0–458,6	

Стоит отметить, что в их выборке пациентов принимали иХа не только для профилактики тромбоэмболических осложнений, но и в связи с острой иди хронической тромбоэмболией, острым или хроническим тромбозом глубоких вен, что тоже может оказывать влияние на разницу показателей. Аналогично, пациенты с ФП являлись основной, но не единственной популяцией в исследовании пиковые значения анти-Ха активности для ривароксабана 20 мг варьировались в диапазоне 140–352 нг/мл, что близко с полученными нами значениями [146]. Ближе всего к нашим результатам оказались фармакокинетические исследования ривароксабана, проводимые при регистрации лекарственных препаратов [147].

Исследование J-ROCKET AF показало, что снижение дозировки на японской популяции до 10 мг у пациентов с СКФС 30–49 мл/мин, не показало существенного улучшения или ухудшения профиля безопасности [148]. Полученные уровни анти-Ха активности, измерялись в ЕД/мл пиковый уровень составлял 2.51 ± 0.83 и 1.72 ± 0.76 , а пороговый 0.24 ± 0.18 и 0.17 ± 0.13 для клиренса креатинина 15–29 мл/мин и 30–49 мл/мин соответственно [149]. Так же и в исследовании EXPAND у японских пациентов с NVAf также показало, что 30% пациентов, которым назначали более низкую дозу (10 мг), не было показано, но исследование не выявило различий в частоте симптоматического инсульта и случаев системной эмболии между пациентами, принимавшими недостаточную и стандартную дозы (0,9% в год против 0,8% в год). Стоит отметить, что оба исследования проводились на азиатской популяции и учитывая особенности метаболизма лекарств должны быть с осторожностью экстраполированы на европейских пациентов [150].

Исследования, проведенные ранее показали, что иХа не могут привести к отклонению значений ПВ и АЧТВ ниже референсной нормы [155–157]. В других работах ингибиторы Ха фактора незначительно продлевали ПВ [158]. В работе R. Ono, отличающейся большим разнообразием сравниваемых препаратов и дозировок, как и у нас, была показана положительная корреляция между анти-Ха активностью и значениями АЧТВ, ПВ. При этом связь для протромбинового времени была сильнее, чем для АЧТВ, что соответствует и нашим данным [159]. Стоит отдельно отметить, что нормальный диапазон ПВ или АЧТВ не обязательно

указывали на неэффективность ингибиторов Ха, из-за широкой вариабельности значений анти-Ха активности, что не позволяет использовать их для определения эффективности и безопасности иХа.

В доступной литературе корреляция между уровнем X фактора и показателями коагулограммы не оценивалась.

Зависимость изменения анти-Ха активности от уровня креатинина в первую очередь определяется дозировкой препарата, что оговорено в инструкции и клинических рекомендациях. В нашем исследовании для апиксабана эта корреляционная связь показана не была, либо из-за недостаточного числа пациентов, либо из-за многофакторного режима дозирования лекарства. Для ривароксабана же, треть которого выводится почками в неизменном виде, а остальные две трети путем метаболической деградации, была показана слабая отрицательная корреляция. Возможно, именно эта фармакокинетика препарата объясняет минимальные отличия в полученном диапазоне пороговых значений для ривароксабана 15 и 20 мг и некоторые крайне высокие пиковые значения у пациентов, принимающих ривароксабан 15 мг. Для японской популяции пациентов, разрешена дозировка препарата 10 мг у пациентов с СКФ <50 мл/мин, она хорошо показала себя как в J-ROCKET AF, так и в последующих наблюдательных исследованиях: равная эффективность при более низкой частоте кровотечений. Вероятно, это связано с особенностями метаболизма у азиатских народов, в нашем исследовании только один пациент, принимавший дозировку 10 мг имел СКФ менее 50 мл/мин, остальные же самостоятельно снижали дозировку на ½ таблетки, что в том числе приводило к недостижению целевых значений [148,160]. Наши выводы подтверждаются работой Yi-Hsin Chan, где показано, что неадекватно низкие дозировки повышают риск артериальных и венозных тромбозов и комбинированной смерти [161].

В доступной литературе мы не обнаружили и зависимость анти-Ха активности от X фактора.

В клинических исследованиях для апиксабана (Aristotle) частота НЯ составила 0.83 %/год для желудочно-кишечных кровотечений, 0.33%/год

внутричерепное кровоизлияние, 0,6 %/год фатальное, 2,08%/год клинически значимое небольшое кровоизлияние. В исследовании ROCKET-AF для ривароксабана частота желудочно-кишечных кровоизлияний была 2%/год, внутричерепных кровоизлияний – 0,5%/год. Результаты, полученные в этих исследованиях, не всегда подтверждаются в реальной практике. Турецкие исследователи в проспективном исследовании оценили частоту различных кровоизлияний и тромбозов в течение года. Основные конечные точки эффективности: ишемический инсульт и ТИА, составили 5% в группе ривароксабана и 6,5% в группе апиксабана. Они составили 3,2% в группе 20 мг и 11,4% в группе 15 мг и 6,3% в группе апиксабана 5 мг и 8,3% в группе апиксабана 2,5 мг. Эти показатели значительно выше по сравнению с крупными клиническими исследованиями [162]. В исследовании XANTUS инсульт и ТИА для ривароксабана находились на уровне 0,9%. Если же говорить о малых кровоизлияниях, то в исследовании NOAC-TURK частота малых кровоизлияний была ниже, чем в нашем [163]. На это мог повлиять как объем выборки, так и сопутствующий сахарный диабет, чаще встречающийся у наших пациентов. В отечественном исследовании, включавшем 102 пациента, принимающих ПОАК, со средним возрастом 79,4±4,1 лет, что близко к нашему за 1,5 года наблюдений было получено 19 малых кровоизлияний, как и в нашем исследовании не было получено ни одного крупного кровоизлияния. При этом структура малых кровоизлияний отличалась от нашей: чаще всего встречалась гематурия (31,6%), затем обширные подкожные гематомы (26,3%) и интенсивные носовые кровоизлияния (26,3%). [164] В исследовании реальной клинической практики NOAC-TURK аналогично чаще всего встречалась гематурия, затем по частоте шла кровоточивость десен. [163]

По данным многофакторного регрессионного анализа, более высокие значения пиковой концентрации в плазме были значимо связаны с развитием кровоизлияний (ОШ 2,7, 95% ДИ 1,3–5,4) S. Testa, K. Legnani, E. Antonucci и др. в исследовании, изучавшем уровни анти-Ха активности у пациентов с кровоизлияниями и без них были получены пиковые уровни анти-Ха активности для апиксабана выше $311,8 \pm 142,5$ против $210,9 \pm 88,7$ нг/мл ($p < 0,05$), для

ривароксабана оно составляло $245,9 \pm 150,2$ против $177,6 \pm 38,6$ нг/мл ($p = 0,13$) [165,166]. N.Jakowenko определил уровень анти-Ха активности, повышающий риск развития кровотечения от 100 до 300 нг/мл. Для ривароксабана кумулятивная частота крупных и небольших клинически значимых кровотечений статистически была выше у пациентов с пиковым уровнем анти-Ха активности более или равным 2,19 МЕ/мл [138]. Пользуясь номограммой, это соответствует максимальной концентрации ривароксабана более 96 нг/мл. В нашем исследовании средние значения у лиц, с развившимся малым кровотечением, составляли 141,9 и 82,9 для ривароксабана и аписабана соответственно [167].

В японском исследовании корректировали дозировки у пациентов принимавших иХа, основываясь на показателях пиковой концентрации и наличии кровотечений, затем оценивалась частота кровотечений на сниженных дозах. Была показана эффективность данной стратегии на отрезке в 6 месяцев, однако в этом исследовании не оценивалась безопасность тактики.

В литературе описывают различные причины развития НР: возраст пациента, снижение функции печени и почек, межлекарственные взаимодействия, приверженность.

И мы не получили связи между уровнем креатинина и риском развития НР. В то же время в литературе описывается, что значения клиренса креатинина было значительно ниже у пациентов с большими и небольшими клинически значимыми кровотечениями, чем у пациентов без них. Это можно объяснить недостаточным объемом выборки [149].

Мы получили взаимосвязь между уровнем X фактора и риском НР, ранее подобные взаимосвязи не описывались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящего исследования были представлены подробные данные об уровнях фактора X у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий и получающих антикоагулянтную терапию ривароксабаном или апиксабаном. Кроме того, изучены показатели анти-Xa активности в точках предполагаемой минимальной и максимальной равновесных концентраций препаратов.

Фибрилляция предсердий является широко распространенным заболеванием, которое существенно увеличивает риск развития инсульта, что делает проблему чрезвычайно актуальной. Для профилактики тромбоэмболических осложнений при отсутствии противопоказаний предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам. Несмотря на положительные результаты от использования этих препаратов, наблюдения показывают, что риски развития нежелательных реакций на фоне такой терапии остаются существенными. Это подчеркивает важность совершенствования методов контроля их безопасности и эффективности. Ранее полученные данные показывают изменения анти-Xa активности при применении ингибиторов Xa фактора, однако методы калибровались в основном относительно гепарина, а данные о связи анти-Xa активности с побочными эффектами ограничены. Кроме того, в доступной литературе отсутствует информация об уровнях X фактора при использовании его ингибиторов, что требует дальнейших исследований.

В рамках нашего исследования всем 102 пациентам были проведены подробные клинические обследования, включающие сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, а также анализы крови и мочи. В комплекс исследований входили общий и биохимический анализы крови, коагулограмма и другие стандартные методы диагностики. Для исключения тромботических и геморрагических осложнений пациентам, принимающим ингибиторы Xa фактора, проводились дополнительные обследования, такие как эхокардиография, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, анализ кала на скрытую кровь и ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Также всем пациентам,

принимавшим ингибиторы Ха фактора, проводилось исследование анти-Ха активности и уровня фактора X.

Наше исследование показало, что у 78,6% пациентов, принимавших ривароксабан, наблюдались отклонения уровня X фактора от референтных значений. Среди больных, получавших аликсабан, этот показатель составил 76,1%. Те или иные нежелательные реакции (37) наблюдались у 29 больных, из них практически половину (46%) составляли малые кровотечения. Было показано, что риск малого кровотечения увеличивался при снижении уровня X фактора менее 10,7 мкг/мл, в то время как ишемического инсульта повышался при повышении уровня X фактора более 12,6 мкг/мл. Полученные данные об обратной корреляции между уровнем фактора X и анти-Ха активностью подчеркивают необходимость регулярного мониторинга этих показателей, особенно у пациентов из групп риска, с целью снижения вероятности осложнений при терапии ингибиторами фактора Ха.

ВЫВОДЫ

1. У больных получавших ингибиторы Ха фактора, среднее содержание X фактора в крови $11,3 \pm 4,1$ мкг/мл, получавших аписабан, и $12,1 \pm 3,97$ мкг/мл получавших аписабан. У 32,6% больных получавших аписабан и 26,8% ривароксабан значения X фактора были ниже референтных, а у 43,5%; и 51,8% соответственно выше референтных. Частота отклонений уровня X фактора от референтных у больных с ССЗ, не получавших ингибиторы Ха фактора, была ниже 56% vs 76,1% ($p=0,09$) получавших аписабан и 78,6% ривароксабан ($p=0,04$).

2. При приеме аписабана в дозе 5 мг/сут. медиана минимальной анти-Ха активности составляла 19,3 нг/мл vs 81,0 нг/мл в дозе 10 мг/сут. ($p<0,05$). Максимальная анти-Ха активности составляла 369,8 нг/мл и 403,0 нг/мл соответственно ($p>0,05$). У принимавших ривароксабан 10 мг/сут, медиана для минимальной анти-Ха составляла 27 нг/мл vs 55,1 нг/мл у больных принимавших 15 мг/сут ($p <0,05$) и 108 нг/мл при приеме 20 мг ($p <0,05$). Максимальная анти-Ха активность у больных принимавших 10 мг/сут. составляла 117 vs 238 нг/мл при приеме 15 мг/сут. ($p <0,05$), и 266,7 нг/мл у больных, принимавших 20 мг/сут. ($p>0,05$).

3. Между уровнем X фактора и анти-Ха активностью отмечалась обратная корреляционная взаимосвязь, как и у пациентов, принимающих и ривароксабан, и аписабан. Между повышением X фактора и минимальной анти-Ха активностью обнаружена ROC зависимость $AUC_{ROC} 0,815$ ($p=0,004$) при приеме аписабана составлял и 0,671 ($p=0,02$) при приеме ривароксабана. Для снижения X фактора отмечалась статистически значимая ROC зависимость и минимальной анти-Ха активностью и приемом аписабана $AUC_{ROC} 0,837$, $p < 0,0001$.

4. Относительный риск повышения X фактора выше референтных значений составлял 3,02 (1,4–6,5; ДИ95%) $p=0,005$ при уровне минимальной анти-Ха активности < 34 нг/мл при приеме аписабана, и 1,29 (0,6–2,9; ДИ 95%), $p=0,55$ при уровне минимальной анти-Ха активности ≤ 110 нг/мл при приеме ривароксабана. Относительный риск снижения X фактора ниже референтных значений составлял

5,0 (1,8–13,7; ДИ 95%), $p=0,0018$ при минимальной анти-Ха активности >195 нг/мл при приеме апиксабана и 1,02(0,38–2,7; ДИ 95%), $p=0,91$ при минимальной Ха активности >238 нг/мл при приеме ривароксабана.

5. У больных принимавших ривароксабан у 19(33,9%) отмечались нежелательные реакции, среди больных принимавших апиксабан отмечались нежелательные реакции 10(21,7%) больных, ($p>0,05$). У больных принимавших ингибиторы Ха в 6,86% случаев развился ОНМК по ишемическому типу, у 4,9% тромбоз глубоких вен н/к, у 16,7% малые кровотечения, у 6,86% железодефицитная анемия и у 1 больного за весь период приема препаратов ОИМ.

6. Относительный риск развития ОНМК по ишемическому типу был связан с повышением X фактора более 12,6 мкг/мл ОР 9,4(1,9–74,3; ДИ 95%), $p=0,034$, а риск малого кровотечения со снижением X фактора менее 10,7 мкг/мл ОР 3,2(1,2–8,7; ДИ 95%), $p=0,021$. Статистически значимой взаимосвязи риска развития нежелательных реакций и уровнем анти-Ха активности, дозой препарата не отмечалось.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности и безопасности применения иХа, рекомендуется у групп риска применять контроль уровня фактора X в крови и анти-Ха активности.
2. При возможности мониторинга только анти-Ха активности рекомендована оценка в точке достижения минимальной равновесной концентрации.
3. При повышении уровня X фактора в плазме крови более 12,6 мкг/мл рекомендуется переоценка профиля риска, комплаентности пациента, решение вопроса о достаточности дозировки, интенсификация терапии, направленной на снижение факторов риска ишемического инсульта.
4. При снижении уровня X фактора в плазме крови менее 10,7 мкг/мл, рекомендуется переоценка профиля рисков, коррекция сопутствующей патологии, которая может спровоцировать малые кровотечения, например консультация стоматолога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации / Ю. В. Мареев, Д. С. Поляков, Н. Г. Виноградова, И. В. Фомин, В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 4. – С. 12–19. doi.org: 10.18087/cardio.2022.4.n1997
2. Горошко, Н. В. Старение населения России: страна на фоне мира, регионы на фоне страны/ Н. В. Горошко, С. В. Пацала // Электронный научно–методический журнал Омского ГАУ. – 2020. – № 3 (22). – ISSN 2413–4066
3. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio–Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Т. 42, № 5. – С. 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. – 2021. – Т. 42, № 5. – С. 507
4. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulant for Secondary Prevention in Asians with Atrial Fibrillation / J. Park, S. R. Lee, E. K. Choi [et al.] // J Clin Med. – 2019 Dec 17;8(12):2228. doi: 10.3390/jcm8122228
5. Structure and dynamics of zymogen human blood coagulation factor X / D. Venkateswarlu, L. Perera, T. Darden, L. G. Pedersen // Biophys J. – 2002 Mar;82(3):1190–206. doi: 10.1016/S0006–3495(02)75476–3
6. Acquired Factor X Deficiency without Amyloidosis Presenting with Massive Hematuria: A Case Report and Review of the Literature / S. R. Menakuru, V. S. Dhillon, A. Salih, A. F. Beirat // Hematol Rep. – 2023 May 15;15(2):312–316. doi: 10.3390/hematolrep15020032
7. Brown, D. L. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency / D. L. Brown, P. A. Kouides // Haemophilia. – 2008 Nov;14(6):1176–82. doi: 10.1111/j.1365–2516.2008.01856.x

8. FDA, Cber. Package Insert – COAGADEX. URL: <https://www.fda.gov/media/94797/download> (дата обращения: 08.02.2023)
9. Palta, S. Overview of the coagulation system / S. Palta, R. Saroa, A. Palta // *Indian J Anaesth.* – 2014. – Т. 58, № 5. – С. 515–523. doi: 10.4103/0019–5049.144643.
10. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders / F. Peyvandi, R. Palla, M. Menegatti [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 615–621. doi: 10.1111/j.1538–7836.2012.04653.x.
11. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency / F. Peyvandi, G. Auerswald, S. K. Austin [et al.] // *Blood Rev.* – 2021 Nov;50:100833. doi: 10.1016/j.blre.2021.100833.
12. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity / F. Peyvandi, D. Di Michele, P. H. Bolton–Maggs [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2012. – Т. 10, № 9. – С. 1938–1943. doi: 10.1111/j.1538–7836.2012.04844.x.
13. A novel Ala275Val mutation in factor X gene influences its structural compatibility and impairs intracellular trafficking and coagulant activity / N. Sun, Y. Chen, H. Peng [et al.] // *Thromb Res.* – 2016. – Т. 138. – С. 108–113. doi: 10.1016/j.thromres.2015.12.009.
14. Menegatti, M. Factor X deficiency / M. Menegatti, F. Peyvandi // *Semin Thromb Hemost.* – 2009. – Т. 35, № 4. – С. 407–415. doi: 10.1055/s–0029–1225763.
15. Rare coagulation deficiencies / F. Peyvandi, S. Duga, S. Akhavan, P. M. Mannucci // *Haemophilia.* – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 308–321. doi: 10.1046/j.1365–2516.2002.00633.x.
16. Boggio, L. Recombinant human factor VIIa in the management of amyloid–associated factor X deficiency / L. Boggio, D. Green // *Br J Haematol.* – 2001. – Т. 112, № 4. – С. 1074–1075. doi: 10.1046/j.1365–2141.2001.02667.x.
17. Furie, B. Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis; in vivo studies of the metabolic fate of factor X / B. Furie, E. Greene, B. C. Furie // *N Engl J Med.* – 1977. – Т. 297, № 2. – С. 81–85. doi: 10.1056/NEJM197707142970203.

18. Fatal bleeding due to acquired factor IX and X deficiency: a rare complication of primary amyloidosis; case report and review of the literature / S. Ericson, N. Shah, J. Liberman [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2014. – T. 14, № 3. – C. e81–e86. doi: 10.1016/j.clml.2013.08.007.
19. Uprichard, J. Factor X deficiency/ J. Uprichard, D. J. Perry // *Blood Rev.* – 2002. – T. 16, № 2. – C. 97–110. doi: 10.1054/blre.2002.0191.
20. Autoantibodies to coagulation factors: from pathophysiology to diagnosis and therapy / M. Cugno, R. Gualtierotti, A. Tedeschi, P. L. Meroni // *Autoimmun Rev.* – 2014. – T. 13, № 1. – C. 40–48. doi: 10.1016/j.autrev.2013.08.001.
21. Polymorphisms of the Z protein protease inhibitor and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis / F. Dentali, M. Gianni, F. Lussana [et al.] // *Br J Haematol.* – 2008. – T. 143, № 2. – C. 284–287. doi: 10.1111/j.1365–2141.2008.07331.x.
22. Rezaie, A. R. Identification of factor Xa residues critical for interaction with protein Z-dependent protease inhibitor: both active site and exosite interactions are required for inhibition / A. R. Rezaie, C. Manithody, L. Yang // *J Biol Chem.* – 2005. – T. 280, № 38. – C. 32722–32728. doi: 10.1074/jbc.M505517200.
23. Factor X levels, polymorphisms in the promoter region of factor X, and the risk of venous thrombosis / M. C. de Visser, S. R. Poort, H. L. Vos [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2001. – T. 85, № 6. – C. 1011–1017. PMID: 11434677.
24. Tissue factor (VIIa) in the heart and vasculature: More than an envelope / E. D'Alessandro, J. J. N. Posma, H. M. H. Spronk, H. Ten Cate // *Thromb Res.* – 2018. – T. 168. – C. 130–137. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.020.
25. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation / H. M. Spronk, A. M. De Jong, S. Verheule [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – T. 38, № 1. – C. 38–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehw119.
26. Posma, J. J. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin / J. J. Posma, J. J. Posthuma, H. M. Spronk // *J Thromb Haemost.* – 2016. – T. 14, № 10. – C. 1908–1916. doi: 10.1111/jth.13441.

27. Proteinase-activated receptors (PARs) – focus on receptor-receptor interactions and their physiological and pathophysiological impact / F. Gieseler, H. Ungefroren, U. Settmacher [et al.] // *Cell Commun Signal.* – 2013. – T. 11. – C. 86. doi: 10.1186/1478–811X–11–86.
28. Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4 / D. A. Lane, J. Denton, A. M. Flynn [et al.] // *Biochem J.* – 1984. – T. 218, № 3. – C. 725–732. doi: 10.1042/bj2180725.
29. Multiple functional domains of the heparin molecule / G. M. Oosta, W. T. Gardner, D. L. Beeler, R. D. Rosenberg // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1981. – T. 78, № 2. – C. 829–833. doi: 10.1073/pnas.78.2.829.
30. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / D. A. Garcia [et al.] // *Chest.* – 2012. – T. 141, № 2 Suppl. – C. e24S–e43S.
31. Linhardt, R. J. Production and chemical processing of low molecular weight heparins / R. J. Linhardt, N. S. Gunay // *Semin Thromb Hemost.* – 1996. – T. 25, № 3. – C. 5–16.
32. Gray, E. Heparin and low-molecular-weight heparin / E. Gray, B. Mulloy, T. W. Barrowcliffe // *Thromb Haemost.* – 2008. – T. 99, № 5. – C. 807–818. doi: 10.1160/TH08–01–0032.
33. Shaughnessy, S. G. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria / S. G. Shaughnessy, E. Young, P. Deschamps, J. Hirsh // *Blood.* – 1995. – T. 86, № 4. – C. 1368–1373. PMID: 7632944.
34. New parenteral anticoagulants in development / A. Gómez-Outes, M. L. Suárez-Gea, R. Lecumberri [et al.] // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2011. – T. 5, № 1. – C. 33–59. doi: 10.1177/1753944710387808.
35. Ansell, J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? / J. Ansell // *J Thromb Haemost.* – 2007. – T. 5 Suppl 1. – C. 60–64. doi: 10.1111/j.1538–7836.2007.02473.x.

36. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience / E. Grouzi, E. Kyriakou, I. Panagou [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2010. – T. 16, № 6. – C. 663–667. doi: 10.1177/1076029609347900.
37. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia / B. Lobo, C. Finch, A. Howard [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2008. – T. 99, № 1. – C. 208–214. doi: 10.1160/TH07–04–0252.
38. Blackmer, A. B. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues / A. B. Blackmer, M. D. Oertel, J. M. Valgus // *Ann Pharmacother.* – 2009. – T. 43, № 10. – C. 1636–1646. doi: 10.1345/aph.1M136.
39. Seldrum, S. Heparin-induced thrombocytopenia successfully treated with fondaparinux / S. Seldrum, M. Lambert, P. Hainaut // *Acta Clin Belg.* – 2009. – T. 64, № 2. – C. 144–146. doi: 10.1179/acb.2009.024.
40. The amino acid sequence of antistasin. A potent inhibitor of factor Xa reveals a repeated internal structure / E. Nutt, T. Gasic, J. Rodkey [et al.] // *J Biol Chem.* – 1988. – T. 263, № 21. – C. 10162–10167.
41. Antistasin, a leech-derived inhibitor of factor Xa. Kinetic analysis of enzyme inhibition and identification of the reactive site / C. Dunwiddie, N. A. Thornberry, H. G. Bull [et al.] // *J Biol Chem.* – 1989. – T. 264, № 28. – C. 16694–16699.
42. Factor Xa Inhibitors / J. M. Walenga, W. P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed // In: Mousa, S. A. [et al.] // *Anticoagulants, Antiplatelets, and Thrombolytics. Methods In Molecular Medicine™.* – Totowa, NJ: Springer, 2004. – Vol. 93. – C. 95–118. doi.org/10.1385/1–59259–658–4:95.
43. Lim, G. Warfarin: from rat poison to clinical use / G. Lim // *Nat Rev Cardiol.* – 2017. doi.org/10.1038/nrcardio.2017.172.
44. Harter, K. Anticoagulation drug therapy: a review / K. Harter, M. Levine, S. O. Henderson // *West J Emerg Med.* – 2015. – T. 16, № 1. – C. 11–17. doi: 10.5811/westjem.2014.12.22933.
45. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis / D. Caldeira, M. Barra, F. J. Pinto [et al.] // *J Neurol.* – 2015. – T. 262, № 3. – C. 516–522. doi: 10.1007/s00415–014–7462–0.

46. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / D. Caldeira, F. B. Rodrigues, M. Barra [et al.] // *Heart*. – 2015. – Т. 101, № 15. – С. 1204–1211. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307489.
47. Skaistis, J. Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Skaistis, T. Tagami // *PLoS One*. – 2015. – Т. 10, № 9. doi.org/10.1371/journal.pone.0137444.
48. Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions / L. Monaco, C. Biagi, V. Conti [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2017. – Т. 83, № 7. – С. 1532–1543. doi: 10.1111/bcp.13234.
49. Lippi, G. Current and Emerging Direct Oral Anticoagulants: State-of-the-Art / G. Lippi, R. Gosselin, E. J. Falavero // *Semin Thromb Hemost*. – 2019. – Т. 45, № 5. – С. 490–501. doi: 10.1055/s-0039-1692703.
50. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians / J. Douxfils, W. Ageno, C. M. Samama [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 209–219. doi: 10.1111/jth.13912.
51. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects / V. V. Upreti, J. Wang, Y. C. Barrett [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2013. – Т. 76, № 6. – С. 908–916. doi: 10.1111/bcp.12114.
52. FDA, Cber. Package Insert – ELIQUIS. URL: <https://www.fda.gov/media/151707/download> (дата обращения: 06.08.2023).
53. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Interactive Drug Analysis Profiles. URL: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/idaps> (дата обращения: 06.08.2023).
54. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов / А. И. Миронова, Е. С. Кропачева, А. Б. Добровольский [и др.] // *Атеротромбоз*. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 20–28. DOI:10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28.

55. Rivaroxaban compared with standard thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: co-medication interactions / R. Kreutz, S. Haas, G. Holberg [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2016. – T. 81, № 4. – C. 724–734. doi: 10.1111/bcp.12836.
56. Naproxen has no relevant effect on the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor // D. Kubitza [et al.] // *Blood.* – 2005. – T. 106, № 11. – C. 1873. doi:10.1182/blood.V106.11.1873.1873.
57. Rivaroxaban (BAY 59–7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor—has no clinically relevant interaction with naproxen / D. Kubitza, M. Becka, W. Mueck, M. Zuehlsdorf // *Br J Clin Pharmacol.* – 2007. – T. 63, № 4. – C. 469–476. doi: 10.1111/j.1365–2125.2006.02776.x.
58. Drug-drug interactions leading to adverse drug reactions with rivaroxaban: a systematic review of the literature and analysis of VigiBase / S. Fernandez, C. Lenoir, C. F. Samer, V. Rollason // *J Pers Med.* – 2021. – T. 11, № 4. – C. 250. doi: 10.3390/jpm11040250.
59. Mueck, W. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects / W. Mueck, D. Kubitza, M. Becka // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. – T. 76, № 3. – C. 455–466. doi: 10.1111/bcp.12075.
60. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin / I. Gouin-Thibault, X. Delavenne, A. Blanchard [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2017. – T. 15, № 2. – C. 273–283. doi: 10.1111/jth.13577.
61. Association between use of non–vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation / S. H. Chang, I. J. Chou, Y. H. Yeh [et al.] // *JAMA.* – 2017. – T. 318, № 13. – C. 1250–1259. doi: 10.1001/jama.2017.13883.
62. Oral anticoagulants and concurrent rifampin administration in tuberculosis patients with non-valvular atrial fibrillation / K. W. Hwang, J. H. Choi, S. Y. Lee [et al.]

- // BMC Cardiovasc Disord. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 182. doi: 10.1186/s12872-023-03212-z.
63. Strandell, J. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to Vigibase, the WHO global individual case safety report database / J. Strandell, S. Wahlin // Eur J Clin Pharmacol. – 2011. – Т. 67, № 6. – С. 633–641. doi: 10.1007/s00228-010-0979-y.
64. Drug interactions with apixaban: a systematic review of the literature and an analysis of Vigibase, the World Health Organization database of spontaneous safety reports / S. Fernandez, C. Lenoir, C. Samer, V. Rollason // Pharmacol Res Perspect. – 2020. – Т. 8, № 5. – e00647. doi: 10.1002/prp2.647.
65. Gronich, N. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: nested case-control study / N. Gronich, N. Stein, M. Muszkat // Clin Pharmacol Ther. – 2021. – Т. 110, № 6. – С. 1526–1536. doi: 10.1002/cpt.2369.
66. Ликсиана – ГРЛС: Справочник РУ – Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/d7117035-dee6-41cb-82db-d6df3a41e889#summary> (дата обращения: 14.04.2024).
67. Clinical outcomes and predictors of a gap in direct-acting oral anticoagulant therapy in the elderly: a time-varying analysis of a nationwide cohort study / M. Jung, B. J. Lee, S. Lee, J. Shin // Thromb Res. – 2023. – Т. 226. – С. 61–68. doi: 10.1016/j.thromres.2023.04.018.
68. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study / G. Maura, A. Pariente, F. Alla, C. Billionnet // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2017. – Т. 26, № 11. – С. 1367–1377. doi: 10.1002/pds.4268.
69. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / A. F. Ozaki, A. S. Choi, Q. T. Le [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2020. – Т. 13, № 3. – e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.

70. Factors associated with primary nonadherence to newly initiated direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation / A. Charlton, X. Vidal, M. Sabaté [et al.] // *J Manag Care Spec Pharm.* – 2021. – Т. 27, № 9. – С. 1210–1220. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.9.1210.
71. Non-persistence to oral anticoagulation treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation in the USA / A. D. Dhamane, I. Hernandez, M. Di Fusco [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2022. – Т. 22, № 3. – С. 333–343. doi: 10.1007/s40256-021-00501-w.
72. Primary nonadherence to chronic disease medications: a meta-analysis / M. Lemstra, C. Nwankwo, Y. Bird, J. Moraros // *Patient Prefer Adherence.* – 2018. – Т. 12. – С. 721–731. doi: 10.2147/PPA.S161151.
73. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 864–872. DOI:10.20996/1819–6446–2019–15–6–864–872.
74. Pagès, A. Factors associated with the choice of oral anticoagulant class in the older patients: an observational study / A. Pagès, R. Sabatier, B. Sallerin // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 332–337. doi: 10.1177/1074248420917811.
75. Full study report of Andexanet Alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors / S. J. Connolly, M. Crowther, J. W. Eikelboom [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Т. 380, № 14. – С. 1326–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
76. An update on the reversal of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / M. T. P. Mujer, M. P. Rai, V. Atti [et al.] // *Adv Hematol.* – 2020. – 2020:7636104. doi: 10.1155/2020/7636104.
77. Andexanet Alfa for specific anticoagulation reversal in patients with acute bleeding during treatment with Edoxaban / A. P. Benz, L. Xu, J. W. Eikelboom [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2022. – Т. 122, № 6. – С. 998–1005. doi: 10.1055/s–0041–1740180.

78. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study / Y. Song, Z. Wang, I. Perlstein [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2017. – Т. 15, № 11. – С. 2125–2137. doi: 10.1111/jth.13815.
79. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate / H. Zahir, K. S. Brown, A. G. Vandell [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Т. 131, № 1. – С. 82–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445.
80. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban– or rivaroxaban–associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis / O. S. Costa, S. J. Connolly, M. Sharma [et al.] // *Crit Care.* – 2022. – Т. 26. – С. 180. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04043-8>.
81. Hematoma expansion and clinical outcomes in patients with factor-Xa inhibitor-related atraumatic intracerebral hemorrhage treated within the ANNEXA-4 trial versus real-world usual care / H. B. Huttner, S. T. Gerner, J. B. Kuramatsu [et al.] // *Stroke.* – 2022. – Т. 53, № 2. – С. 532–543. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034572.
82. Marinigh, R. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk / R. Marinigh, D. A. Lane, G. Y. Lip // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Т. 57, № 12. – С. 1339–1348. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.013.
83. Heine, G. H. Oral anticoagulation in chronic kidney disease and atrial fibrillation / G. H. Heine, V. Brandenburg, S. H. Schirmer // *Dtsch Arztebl Int.* – 2018. – Т. 115, № 17. – С. 287–294. doi: 10.3238/arztebl.2018.0287.
84. Астаповский А.А. Клинико–прогностическая ценность проадреномедуллина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. 2022.// диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук:14.03.06. – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный 98 медицинский университет им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 2022 – 112 с.

85. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease / R. G. Hart, J. W. Eikelboom, A. J. Ingram, C. A. Herzog // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. – Т. 8, № 10. – С. 569–578. doi: 10.1038/nrneph.2012.160.
86. Кобалава, Ж. Д. Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек / Ж. Д. Кобалава, А. А. Шаваров, М. В. Вацик-Городецкая // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 62–72. DOI:10.20996/1819–6446–2021–02–03.
87. Шляхто, Е. В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии – как выбрать оптимальное решение? / Е. В. Шляхто, Е. И. Баранова, В. А. Ионин // *Российский кардиологический журнал.* – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 4801. doi:10.15829/1560–4071–2021–4801.
88. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Т. 140, № 2. – С. e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
89. Pharmacokinetics of Apixaban among peritoneal dialysis patients / W. W. Fung, P. M. Cheng, J. K. Ng [et al.] // *Kidney Med.* – 2023. – Т. 5, № 8. – С. 100646. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100646.
90. Impact of body mass index on mortality and hospitalisation of patients with atrial fibrillation / J. Ball, M. L. Løchen, M. J. Carrington [et al.] // *Eur J Cardiovasc Nurs.* – 2018. – Т. 17, № 7. – С. 627–636. doi: 10.1177/1474515118772446.
91. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients / J. L. Wallace, A. B. Reaves, E. A. Tolley [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2013. – Т. 36, № 1. – С. 96–101. doi: 10.1007/s11239–012–0811–x.
92. Apixaban use in obese patients: a review of the pharmacokinetic, interventional, and observational study data / M. J. Jamieson, W. Byon, R. W. Dettloff [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 615–631. doi: 10.1007/s40256–022–00524–x.

93. Pharmacokinetics of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and extreme obesity / V. Russo, D. Cattaneo, L. Giannetti [et al.] // *Clin Ther.* – 2021. – T. 43, № 9. – C. e255–e263. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.003.
94. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants / S. Testa, O. Paoletti, C. Legnani [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2018. – T. 16, № 5. – C. 842–848. doi: 10.1111/jth.14001.
95. Kido K. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation / K. Kido, S. Ngorsuraches // *Ann Pharmacother.* – 2019. – T. 53, № 2. – C. 165–170. doi: 10.1177/1060028018796604.
96. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH / K. Martin, J. Beyer-Westendorf, B. L. Davidson [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2016. – T. 14, № 6. – C. 1308–1313. doi: 10.1111/jth.13323.
97. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis / B. Rocca, K. A. A. Fox, R. A. Ajjan [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – T. 39, № 19. – C. 1672–1686. doi: 10.1093/eurheartj/ehy066.
98. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal impairment, extremes in weight, or advanced age / L. F. Buckley, E. Rybak, A. Aldemerdash [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2017. – T. 40, № 1. – C. 46–52. doi: 10.1002/clc.22591.
99. Senoo K. Body mass index and adverse outcomes in elderly patients with atrial fibrillation: the AMADEUS trial / K. Senoo, G. Y. H. Lip // *Stroke.* – 2016. – T. 47, № 2. – C. 523–526. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011876.
100. De Caterina, R. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight: a systematic literature review / R. De Caterina, G. Y. H. Lip // *Clin Res Cardiol.* – 2017. – T. 106, № 8. – C. 565–572. doi: 10.1007/s00392–017–1102–5.
101. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. McMurray [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – T. 365, № 11. – C. 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

102. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – T. 365, № 10. – C. 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
103. Therapeutic drug monitoring of direct oral anticoagulants in patients with extremely low and high body weight: pilot study / Ł. Wołowicz [et al.] // *J Clin Med.* – 2023. – T. 12, № 15. – C. 4969. doi: 10.3390/jcm12154969.
104. Effectiveness of direct oral anticoagulants in obese adults with atrial fibrillation: a systematic review of systematic reviews and meta-analysis / F. Shaikh, R. Wynne, R. L. Castelino [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – T. 8. – 732828. doi: 10.3389/fcvm.2021.732828.
105. Al-Samkari, H. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy / H. Al-Samkari, J.M. Connors // *Blood Adv.* – 2019. – T. 3, № 22. – C. 3770–3779. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000369.
106. Superiority of Direct Oral Anticoagulants over Vitamin K Antagonists in Oncological Patients with Atrial Fibrillation: Analysis of Efficacy and Safety Outcomes / I. Parrini, F. Lucà, C.M. Rao [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – T. 11, № 19. – 5712. doi: 10.3390/jcm11195712.
107. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer / G. Agnelli, C. Becattini, G. Meyer [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – T. 382, № 17. – C. 1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
108. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE–cancer study / N. van Es, M. Di Nisio, S.M. Bleker [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2015. – T. 114, № 6. – C. 1268–1276. doi: 10.1160/TH15–06–0452.
109. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis / J.A. López-López, J.A.C. Sterne, H.H.Z. Thom [et al.] // *BMJ.* – 2017. – T. 359. – j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058.
110. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial

- Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Ntaios, V. Papavasileiou, K. Makaritsis [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Т. 48, № 9. – С. 2494–2503. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549.
111. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies / G. Li [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 173–190. doi: 10.1007/s10654-018-0415-7.
112. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis / J. Zhang, X. Wang, X. Liu [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2021. – Т. 36, № 8. – С. 793–812. doi: 10.1007/s10654-021-00751-7.
113. Sairaku, A. Increased major bleeding incidence in atrial fibrillation patients with apixaban: a review of Japanese post-marketing surveillance studies of direct oral anticoagulants / A. Sairaku, Y. Nakano // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2023. – Т. 79, № 5. – С. 579–588. doi: 10.1007/s00228-023-03471-x.
114. Safety and effectiveness of reduced-dose apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: A sub-analysis of the STANDARD study / H. Inoue, M. Umeyama, T. Yamada [et al.] // *J Cardiol*. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 208–215. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.07.007.
115. Дроздов, В.Н. Эффективность и безопасность антагонистов Ха фактора у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / В.Н. Дроздов, Е.К. Кочеткова // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2021. – Т. 30, № 2. – С. 59–66. doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-59-66.
116. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // *Chest*. – 2010. – Т. 138, № 5. – С. 1093–1100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
117. Novel bleeding prediction model in atrial fibrillation patients on new oral anticoagulants / O. Barnett-Griness, N. Stein, A. Kotler [et al.] // *Heart*. – 2022. – Т. 108, № 4. – С. 266–273. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319702.

118. New score for predicting major bleeding in patients with atrial fibrillation using direct oral anticoagulants / J. Chen, M. Lv, W. Xu [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2023. – Т. 376. – С. 56–61. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.02.017.
119. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / D. Faraoni, J.H. Levy, P. Albaladejo, C.M. Samama // *Crit Care.* – 2015. – Т. 19, № 1. – 203. doi: 10.1186/s13054-015-0930-9.
120. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2016. – Т. 50, № 5. – С. e1–e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
121. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways / G.F. Tomaselli, K.W. Mahaffey, A. Cuker [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Т. 70, № 24. – С. 3042–3067. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1085.
122. Extracranial anticoagulant-related bleedings admitted to intensive care units: a French multicenter retrospective study / T. Botrel, S. Cunat, J. Helms [et al.] // *Crit Care.* – 2023. – Т. 27, № 1. – 312. doi: 10.1186/s13054-023-04605-4.
123. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной антитромботической терапии – РЕГАТА) / Е.С. Кропачева, М.Б. Хакимова, Е.Н. Кривошеева [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2021. – Т. 93, № 9. – С. 1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019.
124. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report / C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornelas [et al.] // *Chest.* – 2016. – Т. 149, № 2. – С. 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
125. Ageno, W. Breadth of complications of long-term oral anticoagulant care / W. Ageno, M. Donadini // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2018. – Т. 2018, № 1. – С. 432–438. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.432.

126. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? / A. Clemens, A. Strack, H. Noack [et al.] // *Ann Med.* – 2014. – T. 46, № 8. – C. 672–678. doi: 10.3109/07853890.2014.952327.
127. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation / K.F. Flack [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – T. 15, № 5. – C. 682–690. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.011.
128. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and chronic liver disease: a nationwide cohort study / O.D. Lawal, H.D. Aronow, F. Shobayo [et al.] // *Circulation.* – 2023. – T. 147, № 10. – C. 782–794. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060687.
129. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment-naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of Defense population / K. Gupta, J. Trocio, A. Keshishian [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2019. – T. 19, № 1. – 142. doi: 10.1186/s12872-019-1116-1.
130. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population / A. Amin, A. Keshishian, J. Trocio [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – T. 33, № 9. – C. 1595–1604. doi: 10.1080/03007995.2017.1345729.
131. Reasons for discontinuing oral anticoagulation therapy for atrial fibrillation: a systematic review / J. Buck, J. Fromings Hill, A. Martin [et al.] // *Age Ageing.* – 2021. – T. 50, № 4. – C. 1108–1117. doi: 10.1093/ageing/afab024.
132. Treatment persistence and discontinuation with rivaroxaban, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States / C.I. Coleman, M. Tangirala, T. Evers // *PLoS One.* – 2016. – T. 11, № 6. doi: 10.1371/journal.pone.0157769.
133. Risks associated with discontinuation of oral anticoagulation in newly diagnosed patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD–AF Registry / F. Cools, D.

- Johnson, A.J. Camm [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2021. – Т. 19, № 9. – С. 2322–2334. doi: 10.1111/jth.15415.
134. Ischemic stroke and systemic embolism among one-and-done direct oral anticoagulant users with non-valvular atrial fibrillation / M. Alberts, M. Zhdanova, D. Pilon [et al.] // *Adv Ther.* – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 2339–2354. doi: 10.1007/s12325-023-02483-4.
135. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров острого почечного повреждения у пациентов на фоне антибиотикотерапии / Е.Ю. Никитин // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.03.06. – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 112 с.
136. Уровень фактора X свертывания и риски развития нежелательных реакций при терапии ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина [и др.] // *Медицинский Совет.* – 2024. – № 13. – С. 16–22. doi: 10.21518/ms2024-312.
137. X фактор свертывания у больных неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих терапию ривароксабаном и апиксабаном / Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина [и др.] // *Фармакология & Фармакотерапия.* – 2024. – № 2. – С. 42–46. doi: 10.46393/27132129_2024_2_42.
138. Кочеткова, Е.К. Анти-Ха активность у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне приема апиксабана и ривароксабана / Е.К. Кочеткова, В.Н. Дроздов, Е.В. Ших // *Клин фармакол тер.* – 2024. – Т. 33, № 2. – С. 31–35. doi: 10.32756/0869-54902024-2-31-35.
139. Venous thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 4,170,027 patients / D. Pastori, G. Gazzaniga, A. Farcomeni [et al.] // *JACC Adv.* – 2023. – Т. 2, № 7. – 100555. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100555.
140. Physiological levels of blood coagulation factors IX and X control coagulation kinetics in an in vitro model of circulating tissue factor / G.W. Tormoen, A. Khader, A.

Gruber, O.J. McCarty // *Phys Biol.* – 2013. – T. 10, № 3. – 036003. doi: 10.1088/1478–3975/10/3/036003.

141. Brown, M. A. Coagulation Factor Xa / M. A. Brown, L. M. Stenberg, J. Stenflo // *Handbook of Proteolytic Enzymes.* – 2013. – C. 2908–2915. doi: 10.1016/b978–0–12–382219–2.00642–6.

142. Comparison of the correlation between coagulation indices and rivaroxaban concentrations / T. Wu, S. Wu, M. Li, J. Zhang // *Ann Pharmacother.* – 2024. – T. 58, № 1. – C. 28–36. doi: 10.1177/10600280231158929.

143. Direct oral to parenteral anticoagulant transitions: role of factor Xa inhibitor-specific anti-Xa concentrations / C.V. Dinunno, C.N. Lopez, L. Succar [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2022. – T. 42, № 10. – C. 768–779. doi: 10.1002/phar.2726.

144. To measure or not to measure: direct oral anticoagulant laboratory assay monitoring in clinical practice / T. Ahuja, V. Raco, S. Bhardwaj [et al.] // *Adv Hematol.* – 2023. – Vol. 2023. doi: 10.1155/2023/9511499.

145. Evaluation of global laboratory methods and establishing on-therapy ranges for monitoring apixaban and rivaroxaban: experience at a single institution / S.H. Park, Y.H. Seo, P.W. Park [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2019. – T. 33, № 5. – e22869. doi: 10.1002/jcla.22869.

146. Evaluation of anti-Xa apixaban and rivaroxaban levels with respect to known doses in relation to major bleeding events / S.N. Nguyen, M.C. Ruegger, E. Salazar [et al.] // *J Pharm Pract.* – 2022. – T. 35, № 6. – C. 836–845. doi: 10.1177/08971900211009075.

147. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban / W. Mueck, J. Stampfuss, D. Kubitzka, M. Becka // *Clin Pharmacokinet.* – 2014. – T. 53, № 1. – C. 1–16. doi: 10.1007/s40262–013–0100–7.

148. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study / M. Hori, M. Matsumoto, N. Tanahashi [et al.] // *Circ J.* – 2012. – T. 76, № 9. – C. 2104–2111. doi: 10.1253/circj.cj–12–0454.

149. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: a study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban / T.

- Sakaguchi, H. Osanai, Y. Murase [et al.] // *J Cardiol.* – 2017. – T. 70, № 3. – C. 244–249. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.11.013
150. The EXPAND study: efficacy and safety of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Shimokawa, T. Yamashita, S. Uchiyama [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – T. 258. – C. 126–132. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.141.
151. Apixaban concentration variability and relation to clinical outcomes in real-life patients with atrial fibrillation / A. Mavri, N. Vene, M. Božič–Mijovski [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – T. 11. – C. 13908. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93372-9>.
152. DOAC plasma levels measured by chromogenic anti-Xa assays and HPLC-UV in apixaban- and rivaroxaban-treated patients from the START-Register / M. Cini, C. Legnani, R. Padrini [et al.] // *Int J Lab Hematol.* – 2020. – T. 42, № 2. – C. 214–222. doi: 10.1111/ijlh.13159.
153. Ikeda, K. Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation / K. Ikeda, H. Tachibana // *J Arrhythm.* – 2016. – T. 32, № 1. – C. 42–50. doi: 10.1016/j.joa.2015.08.001.
154. Population pharmacokinetics and dose optimization based on renal function of rivaroxaban in Thai patients with non-valvular atrial fibrillation / N. Singkham, A. Phrommintikul, P. Pacharasupa [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2022. – T. 14, № 8. – C. 1744. doi: 10.3390/pharmaceutics14081744.
155. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants / A. Cuker, D. M. Siegal, M. A. Crowther, D. A. Garcia // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – T. 64, № 11. – C. 1128–1139. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.065.
156. Cuker, A. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review / A. Cuker, H. Husseinzadeh // *J Thromb Thrombolysis.* – 2015. – T. 39, № 3. – C. 288–294. doi: 10.1007/s11239-015-1185-7.
157. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review / B. T. Samuelson, A. Cuker, D. M. Siegal [et al.] // *Chest.* – 2017. – T. 151, № 1. – C. 127–138. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1462.

158. Gosselin, R. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays / R. Gosselin, R. P. Grant, D. M. Adcock // *Int J Lab Hematol.* – 2016. – Т. 38, № 5. – С. 505–513. doi: 10.1111/ijlh.12528.
159. Anti-factor Xa activity, prothrombin time, and activated partial thromboplastin time in patients treated with factor Xa inhibitors / R. Ono, K. Nishimura, H. Takahashi [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2023. – Т. 396, № 2. – С. 323–336. doi: 10.1007/s00210-022-02312-5.
160. Comparisons of rivaroxaban following different dosage criteria (ROCKET AF or J-ROCKET AF Trials) in Asian patients with atrial fibrillation / Y. H. Chan, H. F. Lee, C. L. Wang [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Т. 8, № 21. – e013053. doi: 10.1161/JAHA.119.013053.
161. Clinical outcomes in elderly atrial fibrillation patients at increased bleeding risk treated with very low dose vs. regular-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study / Y. H. Chan, T. F. Chao, S. W. Chen [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2023. – Т. 9, № 8. – С. 681–691. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad058.
162. Aslan, O. Rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation; a real-world data / O. Aslan, S. Yıldırım // *Turk J Med Sci.* – 2022. – Т. 52, № 4. – С. 948–957. doi: 10.55730/1300-0144.5395.
163. Real-life data of major and minor bleeding events with direct oral anticoagulants in the one-year follow-up period: The NOAC-TURK study / Ö. Gedikli, S. Altay, S. Ünlü [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 196–204. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.57635.
164. Оценка безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старческого возраста / М. А. Габитова, П. М. Крупенин, А. А. Соколова [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 802–805. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-802-805.

165. Direct oral anticoagulants plasma levels in patients with atrial fibrillation at the time of bleeding: a pilot prospective study / I. Škorňová, M. Samoš, T. Bolek [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2021. – T. 78, № 1. – C. e122–e127. doi: 10.1097/FJC.0000000000001038.
166. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants / S. Testa, C. Legnani, E. Antonucci [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2019. – T. 17, № 7. – C. 1064–1072. doi: 10.1111/jth.14457.
167. Practical nomogram predicting apixaban or rivaroxaban concentrations from low-molecular-weight heparin anti-Xa values: special interest in acute ischemic stroke patients / C. Brakta, A. Stépanian, P. Reiner [et al.] // *J Stroke.* – 2023. – T. 25, № 1. – C. 126–131. doi: 10.5853/jos.2022.03034.