

На правах рукописи



Кочеткова Елена Константиновна

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

3.1.18 Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

Котовская Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, обособленное структурное подразделение - Российский геронтологический научно-клинический центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель отдела

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» декабря 2024 года в 13:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Около 10 лет назад, в исследовании ЭПОХА на Европейской части России была получена распространенность фибрилляции предсердий (ФП) - 2,04 %. (Ю. В. Мареев и др., 2022) При этом большинство пациентов с ФП (93,2 %) требуют обязательного применения пероральных антикоагулянтов. Учитывая улучшение возможностей диагностики данной патологии, старение населения, наблюдается отчетливая тенденция к распространению данной патологии. (Горошко Н.В, Пацала С.В., 2020; Hindricks G. et al., 2021)

Нарастающий более чем в 3 раза риск инсульта выводят фибрилляцию предсердий на уровень социально-значимых заболеваний. В настоящий момент, при отсутствии противопоказаний, предпочтение отдается прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК). 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 (Park J. et al., 2019). 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 ингибиторы Ха фактора (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 Ха 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 Ха фактором, поскольку он подавляется высокоспецифично и напрямую, не влияя на синтез в печени, изучение этих параметров представляло для нас особый интерес.

Цели 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 анти-Ха 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 анти-Ха 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

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 4 печатные 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 работы на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось 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.

В исследовании участвовало 102 пациента, подписавших информированное согласие, с установленным диагнозом неклапанная фибрилляция предсердий, CHADS2-VASc ≥ 2 баллов,

которые принимают ингибиторы X фактора: ривароксабаном или апиксабаном. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена на Таблице 1. Статистически значимой разницы по основным клиническим характеристикам между больными получавшими апиксабан и ривароксабан не отмечалось. Длительность терапии в среднем составила 28 ± 5 месяцев, минимально пациент принимал препарат 10 месяцев, максимально 42 месяца.

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.

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. Лабораторные показатели не выходили за референсные пределы или в целом отражали состояния больных, связанные с основными и/или сопутствующими заболеваниями. По результатам клинического, биохимического анализа крови, клинического анализа мочи значимая патология отсутствовала.

В группу сравнения пациентов, имеющих ССЗ, но не принимающих иХа, было включено 38 человек со средним возрастом 74,25 лет. По основным клиническим, лабораторным показателям, препаратам, принимаемых для лечения сопутствующих ССЗ в исследуемой группе и группе сравнения статистически значимо не отличались.

Для уточнения референтных значений уровня X фактора в данном исследовании его уровень был определен в группе добровольцев. В контрольную группу пациентов без сопутствующих заболеваний набирались пациенты до 35 лет, которых по результатам опроса и лабораторного обследования (общий, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) можно считать практически здоровыми.

Методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен клинический осмотр со сбором жалоб, анамнеза жизни и заболевания. Всем пациентам выполнялись 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), оценка уровня X фактора, так же пациентам, принимавшим иХа, с проводилось эхокардиографическое исследование,

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=102)

	Вся группа (n=102)		Принимающие апиксабан (n=46)		Принимающие ривароксабан (n=56)	
Показатель	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
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

Продолжение таблицы 1

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
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	

эзофагогастродуоденоскопия, колонофиброскопия, анализ кала на скрытую кровь, УЗИ вен нижних конечностей, исследование анти-Ха активности. Объем дополнительных лабораторных и инструментальных исследований определялся диагнозами пациентов.

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 TECHOVIEW Rivaroxaban® и TECHOVIEW Apixaban®

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета статистических программ «MedCalc» версия 18.11.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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 сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), не получавших иХа (группа сравнения) и 30

здоровых добровольцев (контрольная группа). Результаты исследования представлены в Таблице 2. Референтные значения X фактора в плазме крови были установлены по результатам исследования контрольной группы и соответствовали 99% доверительному интервалу среднего значения от 10,7 до 11,7 мкг/мл.

Статистически значимой разницы по среднему значению концентрации X фактора у обследованных групп больных не отмечалось, 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 1 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.

У пациентов, получавших апиксабан или ривароксабан, 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.

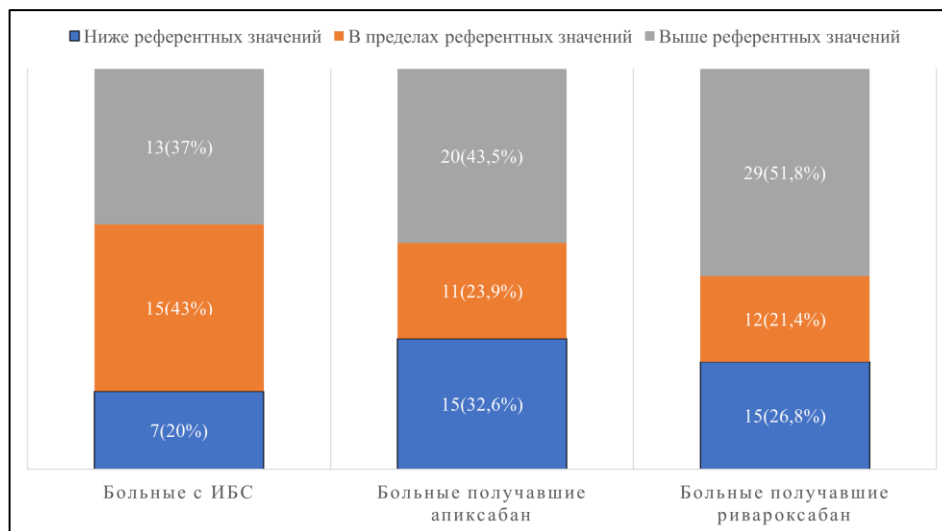


Рисунок 1 – Распределение больных с ИБС, получающих терапию апиксабаном или ривароксабаном в зависимости от референтных значений X фактора в крови

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

Значения анти-Ха активности как апиксабана, так и ривароксабана значительно варьировались (Таблица 3). 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

Таблица 2 - 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 апиксабан (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 апиксабан и ривароксабан по критерию t (Стьюдента) - $p \leq 0,05$

Таблица 3 - 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)			
	Мо	Min-Max	25%-75% процентиль	Критерий Шапиро-Уилка	Мо	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

от 123,6 до 574,6 нг/мл. Медиана минимальной анти-Ха активности при дозировке апиксабана 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.

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

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, а та же связь между уровнем X фактора и полом пациента было показано в корреляционном анализе.

В то же время между уровнем X фактора и анти-Ха активностью при корреляционном анализе была получена обратная статистически значимая зависимость. 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 апиксабан, 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. При приеме ривароксабана она составляла $r = -0,39$ ($p = 0,003$), при приеме апиксабана $r = -0,51$ ($p = 0,0021$).

Для уточнения взаимосвязи между дозой иХа и концентрацией X фактора была проведена ранговая корреляция между суточной дозой препарата и уровнем X фактора в крови. У больных, принимавших апиксабан, отмечалась отрицательная корреляционная зависимость между суточной дозой препарата и концентрацией X фактора $r_s = -0,49$, $p = 0,0002$. У больных, принимавших ривароксабан, так же отмечалась отрицательная корреляционная зависимость между суточной дозой препарата и концентрацией X фактора, но сила взаимосвязи была значительно ниже $r_s = -0,295$, $p = 0,039$.

В связи с выявленной взаимосвязью между анти-Ха активностью, дозой иХа и уровнем X фактора было уточнено влияние анти-Ха 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.

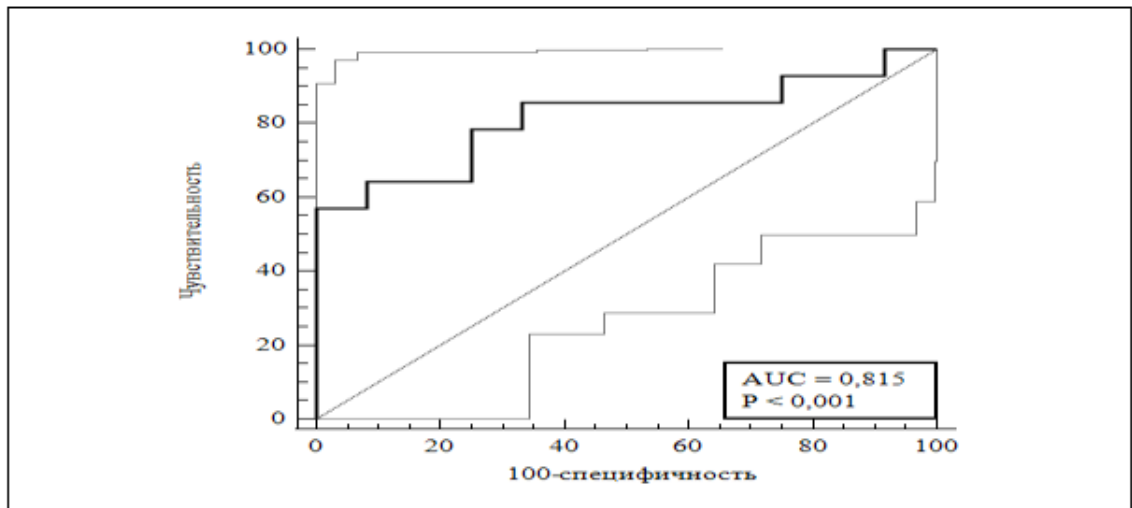
У больных, принимавших апиксабан, отмечалась статистически значимая ROC зависимость между минимальной анти-Ха активностью и как повышением ($AUC_{ROC}=0,815\pm0,09$, $p=0,004$) так и снижением ($AUC_{ROC}=0,837\pm0,08$, $p<0,0001$) X фактора относительно референтных значений (рисунок 2).

При приеме ривароксабана отмечалась статистически значимая ROC зависимость между повышением X фактора в плазме и минимальной анти-Ха активностью ($AUC_{ROC}=0,671\pm0,08$, $p=0,02$) (рисунок 3). 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.

На основании полученных данных был рассчитан относительный риск отклонения X фактора от референтных значений в зависимости от минимальной анти-Ха активностью и принимаемой суточной дозой иХа (Таблица 4). 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 влияла на относительный риск отклонения уровня X фактора от референтных значений, как приеме апиксабана, так и ривароксабана.

Сильная статистически значимая корреляционная зависимость была установлена между показателями коагулограммы и уровнем минимальной анти-Ха активности как у пациентов, получавших апиксабан, так и у пациентов, принимавших ривароксабан. При этом с увеличением

А



Б

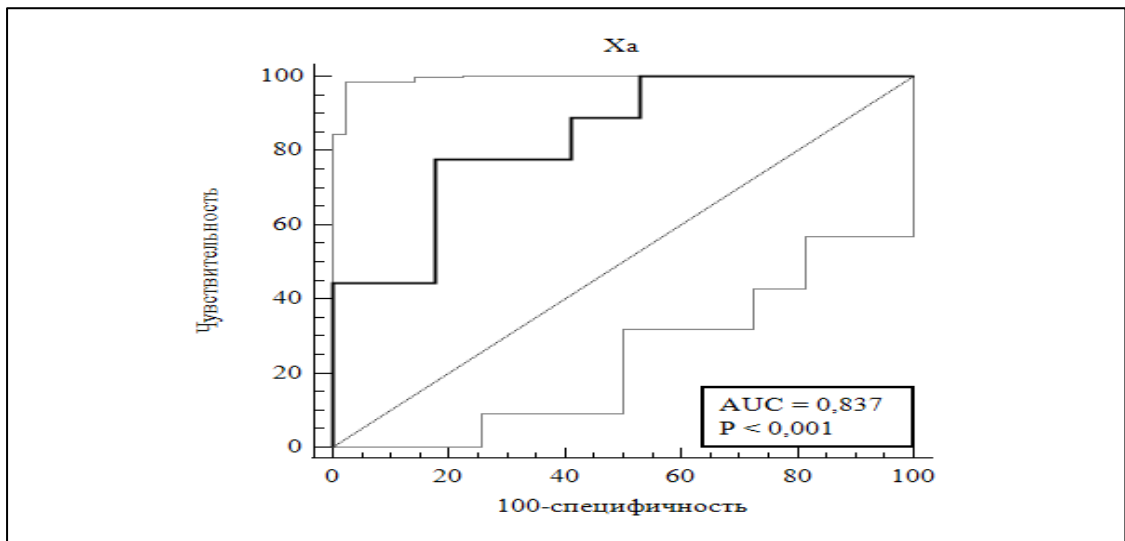


Рисунок 2 – Кривые ROC зависимости между повышением (А) и снижением (Б) фактора Ха в зависимости от минимальной анти-Ха активности при приеме апиксабана

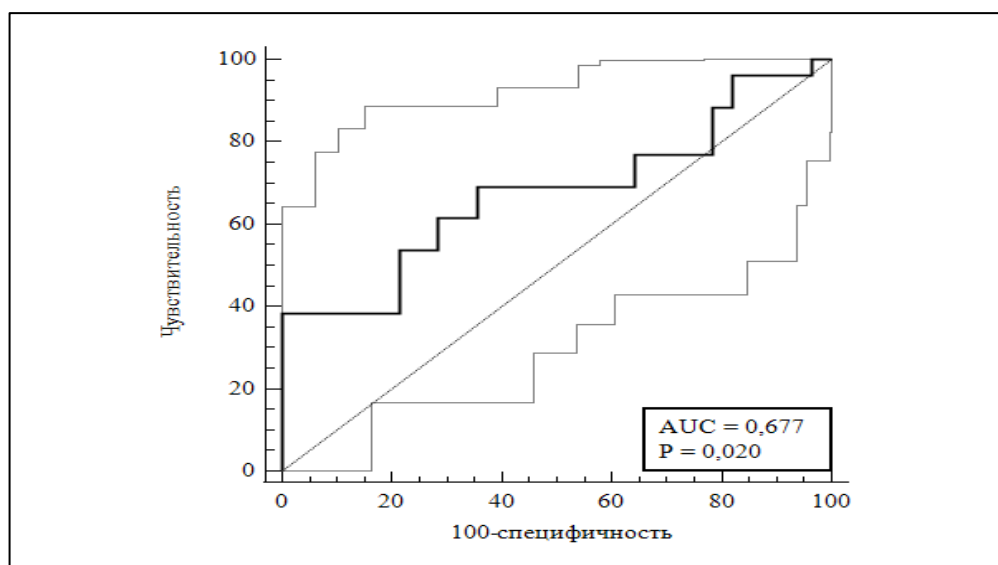


Рисунок 3 – Кривая ROC зависимости между повышением фактора Ха и минимальной анти-Ха активностью при приеме ривароксабана

Таблица 4 – 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
Минимальная Ха активность при приеме ривароксабана ≤110 нг/мл	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

минимальной анти-Ха активности наблюдалось повышение АЧТВ, МНО и тромбинового времени, сопровождаемое снижением уровней протромбина и фибриногена. Проведённый анализ подтверждает фармакодинамические свойства апиксабана и ривароксабана как ингибиторов фактора Ха.

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.

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.

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. 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).

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 острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу и 13% тромбоз глубоких вен нижних конечностей и у 1 больного развился острый инфаркт миокарда. Мы не обнаружили значимых изменений в лабораторных показателях, которые могли быть связаны с развивающимися НР. 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 тромбозом глубоких вен (ТГВ), медиана значений X фактора у данных больных составляла 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 железодефицитной анемией (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 5. 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.

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 чувствительности 68,8%, рисунок 4.

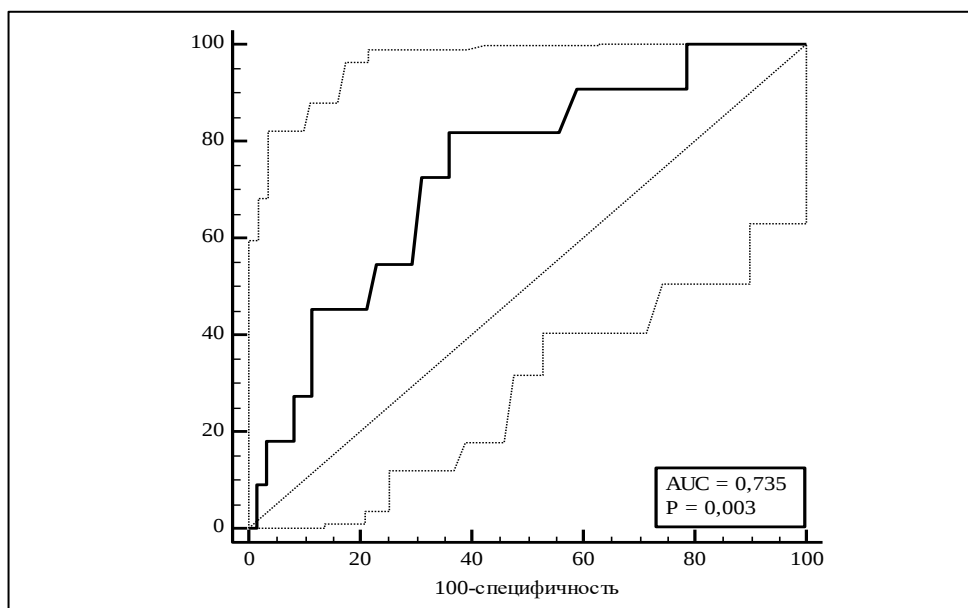


Рисунок 4 - ROC кривая зависимости развития малого кровотечения от уровня X фактора (n=102)

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%.

Значения анти-Ха активности значительно колебались в подгруппах больных, и не отмечалось статистически значимой разницы в зависимости от вида нежелательной реакции. 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 развития нежелательных реакций в зависимости от уровня X фактора в плазме крови. Результаты представлены в Таблице 6.

Полученные результаты свидетельствуют об увеличении 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.

Таблица 5 - 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

Таблица 6 - 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
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

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.

ВЫВОДЫ

1. У больных получавших ингибиторы Ха фактора, среднее содержание X фактора в крови $11,3 \pm 4,1$ мкг/мл, получавших апиксабан, и $12,1 \pm 3,97$ мкг/мл получавших апиксабан. У 32,6% больных получавших апиксабан 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 апиксабан и 78,6% ривароксабан ($p=0,04$).
2. При приеме апиксабана 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 апиксабан. Между повышением X фактора и минимальной анти-Ха активностью обнаружена ROC зависимость AUC_{ROC} 0,815 ($p=0,004$) при приеме апиксабана 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 апиксабана 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 апиксабана, 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 ф 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. Дроздов В.Н., Федорец В.Н., Бения Р.М., Александров.Н., Кузьмин В.В., Обухова О.А., Виноградова Л.Г., **Кочеткова Е.К.**, Шатохина Е.А. Перспективы предоперационной оценки рисков у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих ПОАК// Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № S2. – С. 138.
3. Дроздов В.Н., Федорец В.Н., Бения Р.М., Александров А.Н., Кузьмин В.В., **Кочеткова Е.К.**, Шатохина Е.А., Белослудцева Д.Д., Маношкин М.К. Обзор данных отчетов по развитию электрокардиостимуляции в Российской Федерации за 2008 год // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № S2. – С. 137.
4. 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 , В.Н. Дроздов , Г.Г. Мелконян , С.Ю. Сереброва , Е.В. Ших // **Медицинский совет**. 2024.-18(13):226–232. [Scopus]

5. X фактор свертывания у больных неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих терапию ривароксабаном и апиксабаном ./ **Е.К. Кочеткова** , А.А. Астаповский , Н.П.Кулагина , В.Н. Дроздов , Г.Г. Мелконян , С.Ю. Сереброва , Е.В. Ших // **Фармакология & Фармакотерапия**. – 2024. – № 2. – С. 42-46.

6. Анти-Ха активность у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне приема апиксабана и ривароксабана /**Е. К. Кочеткова**, В. Н. Дроздов, Е. В. Ших // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2024. – Т. 33, № 2. – С. 31-35.

7. Изменение в крови уровня х фактора у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, но не принимающих ингибиторы Ха / **Е. К. Кочеткова**, В. Н. Дроздов // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2024. – Т. 23, № S6. – С. 10.

8. Анти-Ха активность и показатели коагулограммы при применении ингибиторов X фактора / **Е. К. Кочеткова**, В. Н. Дроздов //Материалы XV российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2024» посвященной 100-летию со дня рождения академика РАН, профессора В.П. Казначеева, Новосибирск, 18 апреля 2024 года. – Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2024. – 422 с.

9. Уровни Анти-Ха активности при приеме апиксабана и ривароксабана / **Е. К. Кочеткова**, В. Н. Дроздов // XII Евразийский конгресс кардиологов: СБОРНИК ТЕЗИСОВ, Москва, 15–16 мая 2024 года. – Москва: ООО "ИнтерМедсервис", 2024. – С. 55.

10. Уровень X фактора в плазме крови у пациентов с нежелательными реакциями на фоне терапии ривароксабаном или апиксабаном / **Е. К. Кочеткова**, В. Н. Дроздов // **Российский национальный конгресс кардиологов 2024. Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал**. 2024;29 (8S):0-000.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ФП – фибрилляция предсердий

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

иХа – ингибиторы Ха фактора

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

МНО – международное нормализованное отношение

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

НР – нежелательная реакция

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ЖДА – железодефицитная анемия