Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами

Анастасия Андреевна Соколова, Анна Владимировна Жиленко, Иван Леонидович Царев, Луиза Насировна Уддин, Дмитрий Александрович Напалков*, Виктор Викторович Фомин

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить исходные отклонения в системе коагуляции как факторы, влияющие на развитие кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ППОАК).

Материал и методы. 117 пациентов, получающих ППОАК (прямые ингибиторы тромбина – дабигатран, и ингибиторы Ха фактора – ривароксабан и апиксабан), были включены в когортное исследование в параллельных группах. Помимо оценки эффективности и безопасности терапии пациентам проводился расширенный анализ системы гемостаза крови до начала антикоагулянтной терапии.

Результаты. За 24 мес наблюдения у пациентов, получающих терапию ППОАК, не было зарегистрировано ни одного тромбоэмболического события и большого кровотечения. Статистически значимой зависимости частоты развития малых кровотечений (число геморрагических событий по группам дабигатран n=8; 16,33%; ингибиторы Ха фактора n=15; 22,39%) от уровня тропонина I, а также от количества баллов по шкалам HAS-BLED и ATRIA получено не было. У пациентов, получавших дабигатран, была отмечена достоверная тенденция к увеличению частоты малых геморрагических событий в случае исходно выявленного снижения концентрации фактора Виллебранда в крови (p=0,02). Также малые кровотечения достоверно чаще возникали у пациентов с повышенной концентрацией фибриногена крови (p=0,02).

Заключение. Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий показали свою хорошую эффективность и безопасность без каких-либо различий между классами прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов Ха фактора. Среди возможных предикторов спонтанных малых геморрагических событий на приеме дабигатрана можно отметить сниженный уровень фактора Виллебранда и повышенный уровень фибриногена. Для ингибиторов Ха фактора маркеров развития малых геморрагических осложнений не выявлено. Ограничением данного исследования являлось отсутствие рандомизации пациентов до назначения терапии, поэтому полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, прямые пероральные антикоагулянты, безопасность, геморрагические осложнения.

Для цитирования: Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Уддин Л.Н., Напалков Д.А., Фомин В.В. Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):756-763. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-756-763

Predictors of the Risk of Hemorrhagic Events in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Longterm Therapy with Direct Oral Anticoagulants
Anastasiya A. Sokolova, Anna V. Zhilenko, Ivan L. Tsarev, Luiza N. Uddin, Dmitry A. Napalkov*, Viktor V. Fomin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the initial disorders in the coagulation system, as factors influencing the development of bleeding during anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants (DOAC).

Material and methods. 117 patients receiving DOAC (direct thrombin inhibitors – dabigatran, and Xa factor inhibitors – rivaroxaban and apixaban) were included into the cohort study in parallel groups. In addition to evaluate the efficacy and safety of therapy, an extensive analysis of the blood hemostasis system was performed in patients before the start of anticoagulant therapy.

Results. No thromboembolic events and major bleedings were registered in patients receiving DOAC during 24 month observation. No significant correlations were observed between minor bleeding frequency in both groups (16.33% in dabigatran group and 22.39% in Xa factor inhibitors group) and troponin I and hemoglobin levels, as well as HAS-BLED and ATRIA risk scores. Among patients receiving dabigatran initial decrease in von Willebrand factor plasma level (p=0.02) and increase in fibrinogen blood concentration (p=0.02) were predictors of minor bleedings. These predictors of bleeding events were not found in Xa inhibitor groups.

Conclusions. DOAC in patients with atrial fibrillation showed their efficacy and safety without any differences between classes of direct thrombin inhibitors and Xa factor inhibitors. Among the possible predictors of spontaneous minor hemorrhagic events on the dabigatran therapy, a reduced level of von Willebrand factor and elevated fibrinogen level may be considered when choosing a dose of the drug. Markers of hemorrhagic complications development were not determined for the Xa factor inhibitors. Limitation of this study was the absence of randomization, that is why the results should be interpreted with caution.

Keywords: non-valvular atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, oral anticoagulants, safety, hemorrhagic events.

For citation: Sokolova A.A., Zhilenko A.V., Tsarev I.L., Uddin L.N., Napalkov D.A., Fomin V.V. Predictors of the Risk of Hemorrhagic Events in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Longterm Therapy with Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):756-763. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-756-763

Received / Поступила: 05.07.2017 Accepted / Принята в печать: 11.07.2017 *Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): dminap@mail.ru

В настоящее время актуальность исследований, направленных на изучение особенностей антикоагутерапии прямыми пероральными лянтной антикоагулянтами (ППОАК), не вызывает сомнений. Это обусловлено, в первую очередь, высокой эффективностью и безопасностью данного класса препаратов, доказанных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), и сравнительно небольшим периодом применения препаратов данной группы в рутинной клинической практике (РКП) [1-4]. В настоящее время в РФ официально зарегистрированы дабигатран (прямой ингибитор тромбина), ривароксабан и апиксабан (прямые ингибиторы фактора Ха) [1.2]. Период активного использования ППОАК в клинической практике составляет около 5 лет.

ППОАК обладают более предсказуемой фармакокинетикой в отличие от антагонистов витамина К (АВК), мало взаимодействуют с пищей и другими препаратами, и поэтому могут быть рекомендованы в фиксированной дозе без необходимости постоянного контроля показателей коагулограммы. Быстрое начало действия и относительно короткий период полувыведения делает назначение, терапию и возможную отмену ППОАК более удобной в сравнении с варфарином [3].

Несмотря на многие преимущества, врачи должны проявлять осторожность при назначении пациентам препаратов данного класса, особенно — в пожилом возрасте, а также пациентам, имеющим нарушение функции почек или кровотечения в анамнезе. Эксперты обращают особое внимание на необходимость регулярного мониторинга показателей функции почек и активного выявления геморрагических событий [5-7].

Модифицирование шкал риска кровотечений, появление маркеров неблагоприятного применения ППОАК, таких как высокочувствительный тропонин I, GDF-15 свидетельствуют об активном продвижении медицинской науки в изучении предикторов геморрагических осложнений. В нашем исследовании также была предпринята попытка прямого сравнения ППОАК в реальной клинической практике с расширенным гемостазиологическим скринингом до назначения препаратов с целью выявления исходных отклонений в системе коагуляции как влияющих факторов на развитие кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [8-9].

Материал и методы

Пациенты, получающие ППОАК (прямые ингибиторы тромбина – дабигатран, и ингибиторы Ха фактора – ривароксабан и апиксабан; n=117), были включены в когортное исследование в параллельных группах. Основной особенностью работы стало про-

ведение расширенного анализа системы свертывания крови до назначения любого перорального антикоагулянта. Среди 117 включенных пациентов оказалось 40 мужчин (возраст 43-86 лет) и 77 женщин (47-90 лет). Продолжительность наблюдения составила в среднем 24 мес. Большая часть пациентов получала стационарное лечение в клинике факультетской терапии имени В.Н. Виноградова и в Клинике кардиологии, расположенных на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, затем наблюдалась амбулаторно. Часть пациентов находилась на амбулаторном наблюдении в течение всего периода исследования. Антикоагулянтная терапия назначалась лечащим врачом в соответствии с официальными показаниями к назначению препаратов.

Расширенный анализ свертывающей системы крови проводился на базе медицинской лаборатории «Литех» и включал следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), международное нормализационное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), D-димер, протеин С, протеин S, фактор Виллебранда, антитромбин III, волчаночный антикоагулянт, а также фибриноген и тропонин I.

С учетом фокуса данной работы на исследовании системы гемостаза мы посчитали возможным разделить всех пациентов на 2 группы в зависимости от механизма действия назначенного антикоагулянта: первую группу (n=49) составили пациенты, принимающие прямой ингибитор тромбина (дабигатран), вторую (n=68) — один из ингибиторов Ха фактора (ривароксабан или апиксабан).

Проводившаяся оценка геморрагических осложнений обусловливала необходимость классификации спонтанных кровотечений на антикоагулянтах на большие и малые. Большое кровотечение определялось как снижение уровня гемоглобина по крайней мере на 20 г/л, переливание как минимум 2 порций крови, или симптомное кровотечение в жизненно важный орган. Жизнеугрожающие кровотечения – подкатегория большого кровотечений, включающая фатальные кровотечения, симптомные внутричерепные кровотечения, кровотечения со снижением уровня гемоглобина как минимум на 50 г/л, либо кровотечения, требующие переливания 4 и более порций крови, инотропной поддержки или экстренного хирургического вмешательства. К малым кровотечениям относились любые другие виды кровотечений, не соответствующие критериям большого.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «R» с использованием стандартных методов вариационной статистики. Значимость различий частот определялась точным тестом χ^2

Table 1. The average score for the CHA_2DS_2 -VASc, HAS-BLED and ATRIA scales in the study groups Таблица 1. Среднее значение баллов по шкалам CHA_2DS_2 -VASc, HAS-BLED и ATRIA в исследуемых группах

Показатель	Группа прямого ингибитора тромбина (n=49)	Группа ингибиторов Ха фактора (n=68)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,62±1,38	4,12±1,71
HAS-BLED	1,64±0,85	1,85±1,44
ATRIA	1,63±1,24	1,89±1,45
р>0,05 для всех межгрупповь	іх сравнений	

Table 2. Baseline laboratory and instrumental parameters in patients of the study groups
Таблица 2. Исходные лабораторно-инструментальные показатели пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа прямого ингибитора тромбина (n=49)	Группа ингибиторов Ха фактора (n=68)
Фракция выброса левого желудочка, %	57,17±8,68	57,27±7,62
Креатинин плазмы, мг/дл	1,05±0,3	1,01±0,18
Клиренс креатинина по Кокрофту-Голту, мл/мин	77,05±25,28	75,92±23,25
Скорость клубочковой фильтрации по MDRD, мл/мин/1,73 м²	66,14±17,35	65,72±14,83
Скорость клубочковой фильтрации по СКD-EPI, мл/мин/1,73м²	66,93±17,04	64,47±14,42
Фибриноген, г/л	3,87±1,26	3,57±0,95
Гемоглобин, г/л	139,52±13,11	135,93±15,67
ACT, ME	25,44±7,97	26,58±9,23
	26,59±15,56	26,94±13,9

Table 3. Results of an extended test of hemostasis, troponin I and fibrinogen in groups
Таблица 3. Результаты расширенного исследования гемостаза, тропонина I и фибриногена по группам

Параметр	Группа прямого ингибитора тромбина (n=49)	Группа ингибиторов Ха фактора (n=68)	р
АЧТВ, сек	30,12±2,29	30,62±3,46	>0,05
ПВ, сек	15,03±1,39	15,76±2,74	>0,05
ПТИ, %	96,16±17,57	98,61±14,92	>0,05
ТВ, г/л	16,63±1,64	18,68±5,12	0,002
Антитромбин III, %	100,38±13,79	98,79±14,97	>0,05
Волчаночный антикоагулянт, усл.ед.	0,91±0,29	0,91±0,22	>0,05
Протеин S, %	99,18±16,25	96,53±17,7	>0,05
Протеин С, %	104,42±19,05	103,17±20,88	>0,05
D-димер, нг/мл	264,97±124,11	356,91±232,93	>0,05
Фактор Виллебранда, %	114,79±31,21	163,77±83,61	0,002
Фибриноген, г/л	3,9±1,26	3.6±0.95	>0,05
Тропонин I, нг/мл	0,17±0,06	0,13±0,07	>0,05

(тест Фишера). Для оценки различий величин средних значений двух выборок, использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с исходными характеристиками пациенты не имели достоверных различий в группах по количеству баллов по шкалам CHA_2DS_2 -VASc, HASBLED и ATRIA (табл. 1).

Также не было выявлено различий в исходных лабораторно-инструментальных показателях у пациентов обеих групп (табл. 2). Важно отметить, что основные коагулологические показатели до назначения ППОАК в обеих группах не различались за исключением фактора Виллебранда и тромбинового времени. Исходно уровень фактора Виллебранда был значимо ниже в группе дабигатрана, а тромбиновое время достоверно выше у пациентов группе ингибиторов Ха фактора (табл. 3).

За 24 мес наблюдения тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений зарегистрировано не было. Частота малых геморрагических событий в обеих группах была сопоставима (p>0,05; puc.1).

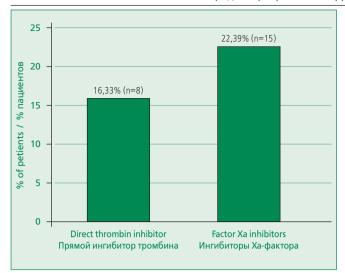


Figure 1. Minor hemorrhagic events in groups of patients with atrial fibrillation with therapy with direct oral anticoagulants

Рисунок 1. Малые геморрагические события в группах пациентов с ФП, получавших терапию ППОАК

В группе дабигатрана было зарегистрировано 8 случаев малых кровотечений. Из них у 3 пациентов наблюдалась петехиальная сыпь, было 2 эпизода носового кровотечения, 2 — геморроидального кровотечения и 1 — кровоизлияние в склеру.

В группе прямых ингибиторов Ха фактора было отмечено 15 случаев кровотечений, при этом носовые кровотечения наблюдались у 7 пациентов, по 2 эпизода десневых кровотечений и кровоизлияний в склеру, и по 1 случаю гематурии, гемартроза, петехиальной сыпи и образования гематомы (рис. 2).

Стоит отметить, что, несмотря на то, что малые кровотечения не являются клинически значимыми и зачастую не требуют отмены антикоагулянтной терапии, их роль остается недооцененной. Наличие малых геморрагических событий негативно сказывается на приверженности терапии, а также может служить предикторами больших или жизнеугрожающих кровотечений. Так, в регистре EORP-AF [10] впервые было отмечено то, что наличие малых кровотечений в анамнезе, которым ранее не придавалось особого значения ни в ходе рандомизированных клинических исследований, ни при анализе баз данных реальной клинической практики, также является независимым фактором риска летальных исходов, повышая его в 2,37 раза (p=0,0024). Это может быть связано с неполноценной диагностикой нарушений системы гемостаза, что требует дальнейших исследований в данной области.

При проведении факторного анализа данных у пациентов с развившимися малыми кровотечениями и у пациентов без геморрагических осложнений значимой взаимосвязи между кровотечениями и клиническими характеристиками и показателями общего и биохимического анализа крови выявлено не было. В то же время среди данных расширенного исследования системы гемостаза значимо чаще (p=0,005) геморрагические события были отмечены у пациентов с более высокими значениями фактора Виллебранда. Также отмечалась тенденция к увеличению частоты геморрагических событий у пациентов с повышенным уровнем протеина S (p=0,07) (табл. 4).

Стоит отметить, что мы не получили значимой зависимости частоты развития кровотечений от уровня

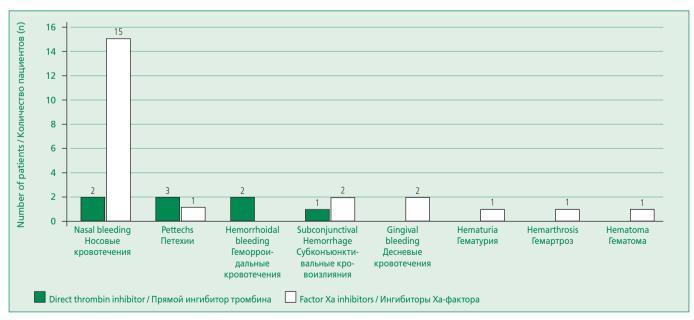


Figure 2. Types of bleeding recorded for the entire observation period Рисунок 2. Виды кровотечений, зарегистрированные за весь период наблюдения

Table 4. Clinical and laboratory characteristics of patients receiving direct oral anticoagulants, depending on the presence of hemorrhagic events

Таблица 4. Клинические и лабораторные характеристики пациентов, получающих ППОАК, в зависимости от наличия геморрагических осложнений

Параметр	Без кровотечений	С кровотечением
Возраст	68,70±9,63	68,22±8,58
Вес, кг	84,92±16,36	84,34±14,53
Рост, см	168,28±7,81	165,32±12,90
<u>ИМТ, кг/м²</u>	29,94±5,43	31,42±7,99
ФВ, %	57,20±8,20	57,35±7,49
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,96±1,59	3,73±1,61
HAS-BLED	1,69±1,14	2,05±1,53
ATRIA	1,74±1,41	1,91±1,16
Креатинин, мг/дл	1,02±0,24	1,03±0,25
CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	65,90±15,76	63,76±14,85
MDRD, мл/мин/1,73 м ²	66,36±16,43	63,82±13,22
Клиренс Креатинина, по формуле Кокрофта-Голта, мл/мин	77,14±24,63	73,00±21,26
Фибриноген, г/л	3,50±0,71	4,16±1,66
Гемоглобин, г/л	137,57±15,48	136,80±11,10
АЧТВ, сек	30,47±3,29	30,37±2,25
ПВ, сек	15,58±2,57	15,22±1,32
ПТИ, %	96,98±16,46	101,38±12,17
MHO	1,06±0,18	1,04±0,08
ТВ, сек	18,14±4,77	17,36±1,83
Тропонин I, нг/мл	0,14±0,07	0,12±0,07
Антитромбин III, %	98,31±13,86	103,78±16,95
Волчаночный антикоагулянт, усл.ед	ı. 0,90±0,25	0,93±0,19
Протеин S, %	95,84±16,85	104,37±17,43
Протеин С, %	103,86±19,85	102,35±22,26
D-димер, нг/мл	309,17±194,41	402,12±248,85
Фактор Виллебранда, %	135,56±60,75	198,44±102,88

тропонина I и от количества баллов по шкалам HAS-BLED и ATRIA.

Полученные результаты показали значимое (p<0,05) увеличение частоты малых кровотечений у пациентов с большим баллом по шкале HAS-BLED только в группе дабигатрана, и отсутствие такой зависимости в группе ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан). Шкала ATRIA для препаратов обоих классов предсказательной ценностью для малых кровотечений не обладала (рис. 3). Таким образом, можно сделать осторожный вывод о том, что шкала HAS-BLED для больших кровотечений, разработанная и валидизированная на пациентах, принимающих антагонисты витамина K, обладает большей предсказательной ценностью для пациентов, получающих терапию дабигатраном, но мало информа-

тивна при использовании у пациентов на фоне приема ингибиторов Ха фактора.

Лабораторные предикторы геморрагических событий в группах ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан) и прямого ингибитора тромбина (дабигатран)

Как показал анализ возможных предикторов геморрагических осложнений, среди всех пациентов, получающих ППОАК (n=117), значимо чаще геморрагические события происходили у пациентов с более высоким уровнем фактора Виллебранда, однако в случае анализа по группам, данная закономерность не сохранилась. У пациентов, получающих дабигатран, было отмечено увеличение частоты геморрагических событий в случае исходно более низкого уровня в крови фактора Виллебранда (p=0,02) Это выглядит логичным, т.к. данный гликопротеин играет центральную роль в гемостазе, обеспечивая прочную связь тромбоцитов с субэндотелием сосудов и являясь переносчиком одного их важнейших факторов свертывания - фактора VIII (рис. 4).

Нами также было отмечено, что у пациентов в группе дабигатрана (прямой ингибитор тромбина) исходно отмечалась более высокая концентрация уровня фибриногена (p=0,02) (рис. 5).

Также нами была выявлена тенденция к увеличению частоты геморрагических событий у пациентов с повышенным уровнем протеина S (соответственно,104±17,4% и 96±16,9%, p=0,07), который представляет собой кофактор протеина С и усиливает его антикоагулянтное и профибринолитическое действие (рис. 6). Таким образом, пациентам, имеющих тенденцию к повышению уровня протеина S, возможно, следует назначать сниженные дозы ингибиторов Ха фактора, либо рассмотреть вариант назначения дабигатрана. Поскольку данные изменения в нашей работе имеют недостаточную степень достоверности, а объем выборки невелик, то возможная взаимосвязь между уровнем протеина S и кровотечениями на фоне терапии ППОАК требует дальнейшего изучения.

Ни в одном из отечественных исследований ППОАК в реальной клинической практике ранее не проводилось исходного расширенного исследования гемостаза до назначения прямого ингибитора тромбина (дабигатран) или ингибитора Ха фактора (ривароксабан или апиксабан). Сложность набора такой группы пациентов заключается в том, что в большинстве случаев пациент обращается в стационар уже на фоне лечения антикоагулянтами, что не позволяет провести исследование на «чистом фоне». Наши данные продемонстрировали, что при корректном выборе дозы препарата (по инструкции) длительная терапия любым из ППОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) достаточно безопасна: у 117 пациентов на

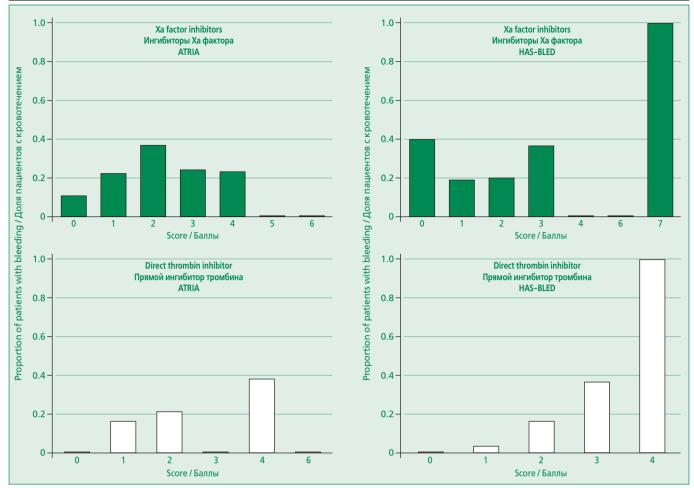


Figure 3. Prognostic value of different scales of risk assessment for bleeding for Xa factor inhibitors (rivaroxaban and apixaban) and direct thrombin inhibitor (dabigatran)

Рисунок 3. Прогностическая ценность различных шкал оценки риска развития кровотечений для ингибиторов Хафактора (ривароксабан и апиксабан) и прямого ингибитора тромбина (дабигатран)

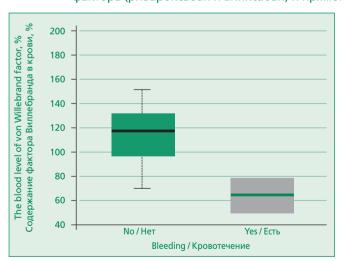


Figure 4. The blood level of von Willebrand factor in the patients group of direct thrombin inhibitor (dabigatran) depending on the presence of hemorrhagic complications

Рисунок 4. Содержание фактора Виллебранда в крови у пациентов в группе прямого ингибитора тромбина (дабигатран) в зависимости от наличия геморрагических осложнений

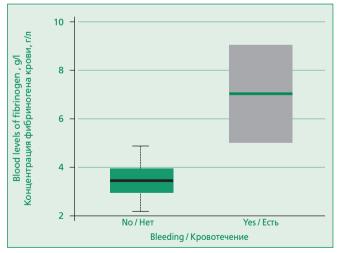


Figure 5. Blood levels of fibrinogen in patients with bleeding in the direct thrombin inhibitor group (dabigatran)

Рисунок 5. Концентрация фибриногена крови у пациентов с кровотечениями в группе прямого ингибитора тромбина (дабигатран)

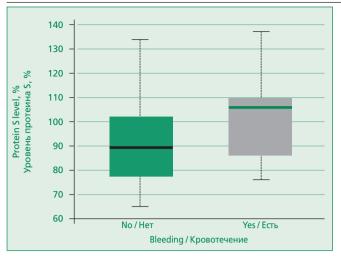


Figure 6. Protein S level in patients in the Xa factor inhibitor group (rivaroxaban and apixaban), depending on the presence of bleeding

Рисунок 6. Значение уровня протеина 5 у пациентов в группе ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан) в зависимости от наличия кровотечений

различных препаратах больших кровотечений зафиксировано не было. Единственными параметрами, которые имели тесную взаимосвязь со спонтанными кровотечениями на ППОАК в будущем, оказались фактор Виллебранда (сниженный уровень) и фибриноген (повышенный уровень). Для того, чтобы сформулировать более четкие клинико-лабораторные гипотезы, требуется анализ большего количества клинического материала, так как выявленные корреляции могут быть связаны с относительно небольшим объемом выборки. Так или иначе, наше 2-летнее проспективное исследование в рамках реальной клинической практики еще раз показало, что применение ППОАК

достаточно безопасно и эффективно у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, однако дальнейшее изучение неспровоцированных (спонтанных) кровотечений на ППОАК может выявить в будущем скрытые, не принимающиеся в настоящее время в расчет факторы риска как малых, так и больших геморрагических событий.

Заключение

Прямые пероральные антикоагулянты в проспективном наблюдательном когортном исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий показали свою эффективность и безопасность: как группа прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), так и группа ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан). Среди возможных предикторов спонтанных малых геморрагических событий на приеме дабигатрана можно отметить сниженный уровень фактора Виллебранда и повышенный уровень фибриногена, что можно учитывать при выборе дозы препарата. Для ингибиторов Ха фактора маркеров развития малых геморрагических осложнений не выявлено.

Ограничением данного исследования является отсутствие рандомизации пациентов до начала антикоагулянтной терапии, поэтому полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Для уточнения взаимосвязей между выявленными изменениями параметрами гемостаза и риском кровотечений требуется проведения дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Westendorf J., Ageno W. Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2014;16:113-128. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2011.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of the Russian Cardiological Society, All-Russian Scientific Society of Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacemakers, Association of Cardiovascular Surgeons. Available at: www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Checked on 12/7/2017. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов. Доступно на: www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 07.12.2017].
- Heidenreich P.A., Solis P., Estes N.A. 3rd, et al. 2016 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol. 2016 Aug 2;68(5):525-68. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.521.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.

- Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.I., et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EUROobservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry. Eur Heart J. 2014;35:3365-76. doi: 10.1093/eurhearti/ehu374.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- 8. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
- 9. Ng K.H., Hart R.G., Eikelboom J.W. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation: role of novel oral anticoagulants. Cardiol Ther. 2013;2:135-14. doi: 10.1007/s40119-013-0019-y.
- Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.I., et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EUROobservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). Eur Heart J. 2014;35:3365-76. doi: 10.1093/eurhearti/ehu374.

Predictors of Hemorrhagic Events Risk in AF Предикторы риска геморрагических событий при ФП

About the Authors:

Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Anna V. Zhilenko – MD, Cardiologist, Treatment and Diagnostic Unit, University Clinical Hospital №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ivan L. Tsarev – MD, Resident, Chair of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Luiza N.Uddin – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Viktor V. Fomin – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Соколова Анастасия Андреевна — к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Жиленко Анна Владимировна — врач-терапевт, лечебнодиагностическое отделение, университетская клиническая больница №1, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Царев Иван Леонидович — клинический ординатор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Уддин Луиза Насировна — аспирант, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ имени И.М.Сеченова

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав кафедрой факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова