

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Плазменные концентрации ингибиторов фактора Xa и риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Нарышкина Е. А.^{1,4*}, Бочков П. О.², Чашкина М. И.³, Федина Л. В.⁴, Шаталова Н. А.⁴,
Хайрутдинов Е. Р.⁵, Мирзаев К. Б.⁶, Кривошеева Н. М.¹, Ерошкин К. Е.¹, Комарова А. Г.¹,
Андреев Д. А.³, Сычев Д. А.^{4,6}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁵Университетская клиника Гиссена и Марбурга, Марбург, Германия

⁶ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Цель. Определить плазменные концентрации прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) и сравнить их с уровнем ПОАК у пациентов с ФП без ИИ, получающих аналогичную терапию.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование на базе сосудистого центра ММНКЦ им. С. П. Боткина с апреля 2022 по апрель 2023 гг. Основную группу составили 82 пациента с кардиоэмболическим инсультом на фоне ФП, контрольную – 130 пациентов с ФП без инсульта и транзиторной ишемической атаки, пациенты обеих групп получали ПОАК (апиксабан или ривароксабан) не менее 3 месяцев. Диагностика включала компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, лабораторные анализы и оценку тяжести инсульта по шкале NIHSS. Плазменные концентрации ПОАК измеряли методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Минимально определяемой концентрацией служил нижний предел количественного определения методики, который составил 5 нг/мл.

Результаты. В основной группе пациентов концентрации ПОАК были ниже, что статистически значимо превышало показатель контрольной группы (52,4% vs 1,5%, p<0,001). Пациенты, принимающие ривароксабан или апиксабан, имели концентрации ниже нижнего предела количественного определения методики в 58,5% случаев vs 2,5% (p<0,001) и 41,4% vs 0% (p<0,001), соответственно. При этом необоснованно сниженные дозы ПОАК встречались у 45,1% пациентов основной группы и лишь у 19,2% – контрольной (p<0,001). Тяжесть инсульта (по NIHSS) и летальность не имели статистически значимых различий между пациентами с концентрациями ниже нижнего предела количественного определения и терапевтическими. Пациенты с инсультом имели более высокий риск по шкале CHA₂DS₂-VASC – 6 баллов (p<0,001).

Заключение. Значительная доля пациентов с ФП и кардиоэмболическим ИИ демонстрирует плазменные концентрации ПОАК ниже уровня количественного определения, что может способствовать возникновению инсульта, несмотря на назначенную терапию. Существует необходимость разработки клинических критериев для отбора пациентов, нуждающихся в мониторинге концентраций ПОАК и персонализации терапии с целью снижения риска тромботических событий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, прямые пероральные антикоагулянты, терапевтический лекарственный мониторинг, остаточные концентрации ПОАК, концентрации ниже нижнего предела количественного определения.



Для цитирования: Нарышкина Е. А., Бочков П. О., Чашкина М. И., Федина Л. В., Шаталова Н. А., Хайрутдинов Е. Р., Мирзаев К. Б., Кривошеева Н. М., Ерошкин К. Е., Комарова А. Г., Андреев Д. А., Сычев Д. А. Плазменные концентрации ингибиторов фактора Xa и риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):XXX-XXX. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3236. EDN: JICUHB

Plasma concentrations of factor Xa inhibitors and stroke risk in patients with atrial fibrillation

Naryshkina E. A.^{1,4*}, Bochkov P. O.², Chashkina M. I.³, Fedina L. V.⁴, Shatalova N. A.⁴, Khayrutdinov E. R.⁵, Mirzaev K. B.⁶, Krivosheeva N. M.¹, Eroshkin K. E.¹, Komarova A. G.¹, Andreev D. A.³, Sychev D. A.^{4,6}

¹Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia

²Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁵Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, Germany.

⁶Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Aim. To determine plasma concentrations of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with ischemic stroke (IS) associated with atrial fibrillation (AF) and to compare them with DOAC levels in patients with AF but without IS receiving similar therapy.

Material and Methods. A prospective cohort study was conducted at the Vascular Center of S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital from April 2022 to April 2023. The study included 82 patients with cardioembolic stroke on the background of AF (main group) and 130 AF patients without stroke or transient ischemic attack (TIA) (control group). All patients had been receiving DOACs (apixaban or rivaroxaban) for at least 3 months. Diagnostic workup included brain computed tomography, carotid ultrasound, laboratory tests, and stroke severity assessment by NIH Stroke Scale (NIHSS). Plasma DOAC concentrations were measured by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). The lower limit of quantification (LLOQ) was 5 ng/mL.

Results. Patients in the main group had significantly more frequent subtherapeutic DOAC concentrations below the LLOQ compared to the control group (52.4% vs. 1.5%, p<0.001). Subgroup analysis revealed that 58.5% of patients on rivaroxaban and 41.4% of patients on apixaban had concentrations below LLOQ, compared to 2.5% and 0% in the control group, respectively (p<0.001 for both). Inappropriately reduced DOAC doses were observed in 45.1% of the primary group versus 19.2% of controls (p<0.001). Stroke severity assessed by NIHSS and mortality did not differ significantly between patients with DOAC concentrations below LLOQ and those with therapeutic levels. Patients with stroke had a higher CHA₂DS₂-VASc risk score, with a median of 6 points (p<0.001).

Conclusion. A significant proportion of patients with AF and cardioembolic ischemic stroke exhibit plasma concentrations of DOACs below LLOQ, which may contribute to stroke occurrence despite prescribed therapy. These findings emphasize the need to develop clinical criteria for selecting patients who require DOAC concentration monitoring and personalized therapy to reduce the risk of thrombotic events.

Keywords: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, direct oral anticoagulants, therapeutic drug monitoring, residual DOAC concentrations, concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ).

For citation: Naryshkina E. A., Bochkov P. O., Chashkina M. I., Fedina L. V., Shatalova N. A., Khayrulin E. R., Mirzaev K. B., Krivosheeva N. M., Eroshkin K. E., Komarova A. G., Andreev D. A., Sychev D. A. Plasma concentrations of factor Xa inhibitors and stroke risk in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):XXX-XXX. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3236. EDN: JICUHB

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Kata-ryna@yandex.ru

Received/Поступила: 08.09.2025

Review received/Рецензия получена: 23.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

В последние годы результаты клинических исследований и метаанализов, а также опыт практического применения убедительно продемонстрировали, что прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются эффективными и безопасными средствами профилактики ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с неклапанной фибрillationью предсердий (ФП) [1-4]. Тем не менее, даже на фоне приема ПОАК тромбоз ушка левого предсердия регистрируется в 2,73% случаев, преимущественно у пациентов, перенесших кардиоверсию, а не радиочастотную абляцию, а также у больных с оценкой ≥ 3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [5].

Назначение ПОАК при ФП проводится с учётом факторов риска осложнений (возраст, масса тела, уровень креатинина и клиренс креатинина), перечень которых варьирует в зависимости от конкретного препарата, при этом дозировка, как правило, не корректируется на основании измерения плазменной концентрации антикоагулянта [6]. Контроль концентрации ПОАК рассматривается лишь в отдельных клинических ситуациях: при развитии кровотечения или тромбообразования, перед экстренными хирургическими и инвазивными вмешательствами, при использовании антидотов, а также у специфических категорий пациентов — так называемых «хрупких» больных, пациентов с дефицитом или избытком массы тела и лиц, получающих противоэпилептическую терапию [7, 8].

Исследования, посвящённые измерению уровня ПОАК в плазме, выявили значительную межиндивидуальную вариабельность концентраций для всех препаратов и доз, применяемых в терапевтических режимах [9]. В ряде случаев сопоставление фармакокинетических параметров и ожидаемого клинического ответа требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) — метода, используемого в клинической практике с середины 1970-х годов и применяемого в сложных клинических ситуациях в неврологии, психиатрии, фтизиатрии и ряде других областей [10].

ТЛМ антикоагулянтов пока не получил широкого внедрения в клиническую практику: этому препятствуют экономические ограничения и отсутствие чётких алгоритмов отбора пациентов, которым такой подход был бы наиболее полезен, поэтому его применение остаётся в основном предметом научных исследований.

Большинство исследований, посвящённых ассоциации низких плазменных концентраций ПОАК с повышенной частотой и тяжестью тромбоэмбологических осложнений, направлены на обобщение накопленного опыта и рассматривают возможность снижения риска их возникновения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, путём измерения исходных уровней ПОАК и коррекции лечения при наличии показаний [11-13].

В отечественной и зарубежной литературе значительное внимание уделяется оценке эффективности и безопасности ПОАК, влиянию лекарственных взаимодействий, а также проблеме низкой приверженности терапии [14-17]. При этом причины выявления низких плазменных концентраций ПОАК у пациентов, регулярно получающих антикоагулянтную

терапию, остаются до конца не установленными. Ранее опубликованные одноцентровые исследования концентраций прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП во время ИИ ограничивались малыми когортами; независимо от использованных методов в них отмечались низкие плазменные уровни ПОАК. В отличие от этих работ, мы использовали ВЭЖХ-МС/МС для прямого количественного определения апиксабана и ривароксабана — метода, признанного эталонным для анализа лекарственных средств [18, 19].

Цель исследования — определить плазменные концентрации ПОАК у пациентов с ИИ на фоне ФП и сравнить их с показателями контрольной группы пациентов с ФП без ИИ, также получающих ПОАК.

Материал и методы

С 1 апреля 2022 г. по 1 апреля 2023 г. на базе сосудистого центра ММНКЦ им. С. П. Боткина (г. Москва) проведено проспективное когортное исследование, в которое включали пациентов, госпитализированных с ИИ на фоне ФП, подтверждённой медицинской документацией. Диагноз инсульта устанавливается согласно национальным клиническим рекомендациям¹. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (выписка из протокола №18 заседания от 13 декабря 2022 г.).

При поступлении всем пациентам выполняли диагностические исследования: компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, лабораторные анализы (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), а также оценку тяжести инсульта по шкале Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [20]. В зависимости от значения по шкале NIHSS пациенты распределялись на четыре группы: лёгкая степень (0-4 балла), средняя степень с выраженным неврологическим дефицитом (5-15 баллов), тяжёлая (16-20 баллов) и крайне тяжёлая (>21 балла).

Критериями включения в исследование служили:

- возраст ≥18 лет,
- подтверждённая ФП с риском инсульта и других тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балл для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин,
- приём ПОАК (апиксабана или ривароксабана) не менее 3 месяцев до госпитализации,
- острый ИИ кардиоэмбологического подтипа (по критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ИИ делят на пять основных

подтипов по этиологии: атеромботический, кардиоэмбологический, лакунарный (связанный с окклюзией мелких сосудов), Инсульт другой установленной этиологии, Инсульт неустановленной этиологии (криптогенный)

- срок госпитализации ≤ 12 часов от дебюта симптомов.

Пациенты, соответствующие критериям включения, составили основную группу исследования.

Для сравнения была сформирована контрольная группа, критериями включения в которую являлись:

- возраст ≥18 лет,
- подтверждённая ФП с риском инсульта и других тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балл для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин,
- приём ПОАК (апиксабана или ривароксабана) не менее 3 месяцев до госпитализации,
- отсутствие острого ИИ или транзиторной ишемической атаки на момент включения и в предшествующие 12 месяцев.

У всех участников было получено информированное согласие на участие и обработку/публикацию обезличенных данных в соответствии с законодательством РФ.

Критериями невключения в исследование являлись (для обеих групп): отсутствие достоверных данных о приёме апиксабана/ривароксабана; пациенты с клапанной ФП (механические протезы, умеренный/тяжёлый митральный стеноз), тяжёлой печёночной недостаточностью (Child–Pugh B/C), атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии более 50% по данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, активным кровотечением, геморрагическим синдромом, врождённым дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременностью или грудным вскармливанием.

В обеих группах факт приёма антикоагулянтной терапии (АКТ) устанавливался на основании прямого опроса пациентов. При невозможности речевого контакта в основной группе сведения получали от ближайших родственников либо извлекали из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). Наличие ФП подтверждалось по данным ЕМИАС, результатам амбулаторных электрокардиографий, выписным эпикризам или заключениям кардиолога на амбулаторном этапе.

Перфузионная компьютерная томография головного мозга выполнялась с последующей оценкой по шкале Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). При наличии показаний проводили инвазивные вмешательства, включая церебральную ангиографию, тромбэктомию или тромбаспирацию из церебральных артерий, а также внутривенный тромболизис.

Определение концентраций ПОАК в плазме крови проводилось по единому протоколу для обеих групп. В контрольной группе венозную кровь забирали в ва-

1 Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации. 2024.

куумные пробирки с антикоагулянтом калиевой соли этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТА-К3) Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co. Ltd., Китай) объёмом 4-6 мл через 24 часа после последнего приёма ПОАК. В основной группе взятие венозной крови в аналогичные пробирки проводили при поступлении в стационар, до выполнения инструментальных исследований и начала медикаментозной терапии.

Для получения плазмы образцы центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 15 мин. Выделенную плазму аликвотировали в пробирки типа «Эппendorф» и замораживали при -70 °C до проведения анализа. Количественное определение целевых соединений выполняли методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием хроматографа Agilent 1200 и масс-спектрометра Agilent 6410. Анализ проводили на хроматографической колонке Agilent Extend-C18 (100×2,1 мм, 3,5 мкм) в режиме градиентного элюирования соединений подвижной фазой (0,1% муравьинная кислота в воде/ацетонитриле) при 40 °C. Пробоподготовку образцов перед анализом осуществляли осаждением белков плазмы метанолом, содержащим 0,1% HCl. Объём пробы, вводимой в инжектор хроматографа, составлял 5 мкл. Регистрацию спектров проводили в режиме множественных молекулярных реакций после положительной ионизации молекул на электропрее. Предел количественного определения целевых соединений составлял 5 нг/мл, значения ниже этого уровня в статье обозначены как концентрации ниже нижнего предела количественного определения ПОАК (НПКО).

Точные пороговые значения концентраций, при которых ПОАК обеспечивают достаточный терапевтический эффект, в настоящее время не установлены. В качестве референсных показателей остаточных концентраций ($C_{ss\ min}$) ривароксабана и апиксабана в настоящем исследовании использованы данные ранее проведённого фармакокинетического анализа, а также значения ожидаемых остаточных плазменных концентраций при приёме терапевтических доз ПОАК, рекомендованные в 2021 г. [6, 21]: в указанных исследованиях остаточные плазменные концентрации находились в диапазоне 6-87 нг/мл при приеме ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день и 41-230 нг/мл при приеме 5 мг 2 раза в день апиксабана.

Поскольку пациенты получали препараты в различных дозировках (rivaroxaban — 10, 15 или 20 мг; apixaban — 2,5 или 5 мг), значения остаточных концентраций ($C_{ss\ min}$) нормировали по суточной дозе антикоагулянта ($C_{ss\ min}/D$).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы IBMSPSS Statistics 26. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Проверка количественных показателей в исследуемых группах на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой

Лиллифорса. Количественные переменные, имевшие нормальное распределение, описывали с помощью: средней арифметической (M), стандартного отклонения ($\pm SD$) и границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При распределении, отличном от нормального, переменные описывали с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1-Q3). Оценка с помощью теста Левена нормально распределенных показателей выявило равенство дисперсий в исследуемых группах, таким образом, сравнение проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Оценку количественных показателей, имеющих распределение отличное от нормального, осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. Анализ качественных показателей в исследуемых группах проводился с помощью точного критерия Фишера и критерия Хи-квадрат Пирсона.

Результаты

В соответствии с критериями включения в исследование в основную группу вошли 82 пациента, в контрольную — 130. Группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, частоте встречаемости ишемической болезни сердца, сахарного диабета, анемии, а также по частоте применения апиксабана и ривароксабана. В контрольной группе статистически значимо чаще встречались мужчины, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек стадии G3 по классификации CKD-EPI 2021. Показатели риска инсульта и других тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также риска кровотечения по шкале HAS-BLED были статистически значимо выше в основной группе (табл. 1 и 2).

В обеих группах были выявлены пациенты, получавшие необоснованно сниженные дозы ПОАК, не соответствующие современным клиническим рекомендациям. В основной группе частота таких назначений была статистически значимо выше (45,1%), чем в контрольной группе (19,2%, $p < 0,001$) (табл. 1). Концентрации ПОАК НПКО выявлялись у 52,4% пациентов основной группы по сравнению с 1,5% в контрольной ($p < 0,001$) (табл. 1). При подгрупповом анализе НПКО регистрировались у 58,5% пациентов, получавших ривароксабан, и у 41,4% — апиксабан, в контрольной группе соответствующие значения составили 2,5% и 0%, соответственно ($p < 0,001$).

При сравнении подгрупп с концентрацией ПОАК НПКО и с терапевтическим уровнем выявлены одинаково высокая тяжесть инсульта и сопоставимая частота летальных исходов (табл. 3). Следует отметить, что в рамках исследования не оценивались такие потенциально значимые факторы, как генетическая предрасположенность к тромбоэмбологическим осложнениям.

Таблица 1. Оценка качественных показателей в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=82)	Группа контроля (n=130)	p
Пол (муж.), n (%)	22 (26,8)	52 (40)	0,05
Прием апиксабана, n (%)	29 (35,4)	49 (37,7)	0,73
Прием ривароксабана, n (%) ^y	53 (64,6)	81 (62,3)	
Пациенты с необоснованно сниженной дозой ПОАК, n (%) ^{y,y}	37 (45,1)	25 (19,2)	<0,001*
Пациенты с концентрацией ПОАК ниже НПКО, n (%) ^{y,x} :	43 (52,4)	2 (1,5)	<0,001*
Апиксабан, n (%) ^{y,q}	12 (41,4)	0 (0)	<0,001*
Ривароксабан ^y , n (%) ^y	31 (58,5)	2 (2,5)	<0,001*
XCH, n (%) ^{y,y}	53 (64,6)	118 (90,8)	<0,001*
Сахарный диабет, n (%) ^{y,y}	27 (32,9)	41 (31,5)	0,83
ИБС, n (%) ^{y,y}	34 (41,5)	62 (47,7)	0,37
Анемия, n (%) ^{y,y}	22 (31)	49 (69%)	0,11
рСКФ CKD/EPI 2021 (мл/мин/1,73 м ²) ^x :			
>60 ₍₁₎ , n (%) ^y	29 (35,4)	14 (10,8)	<0,001*
30-59 ₍₂₎ , n (%) ^y	47 (57,3)	96 (73,8)	p ₁₋₂ <0,001*
15-29 ₍₃₎ , n (%) ^y	5 (6,1)	20 (15,4)	p ₁₋₃ <0,001*
<15 ₍₄₎ , n (%) ^y	1 (1,2)	0 (0)	
рСКФ по формуле Кокрофта-Голта (мл/мин/1,73 м ²) ^x , n (%) ^y :			
>50 ₍₁₎ , n (%) ^y	45 (54,9)	50 (38,5)	0,01*
15-49 ₍₂₎ , n (%) ^y	36 (43,9%)	80 (61,5%)	p ₁₋₂ =0,015*
<15 ₍₃₎ , n (%) ^y	1 (1,2%)	0 (0%)	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05), ^y — оценка с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, ^q — оценка с помощью точного критерия Фишера, ^x — оценка с помощью точного критерия Фишера, post-hoc анализ с помощью Хи-квадрат Пирсона
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, НПКО — нижний предел количественного определения, XCH — хроническая сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ CKD/EPI — расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Таблица 2. Оценка количественных показателей в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=82)		Группа контроля (n=130)		p
	Ме	Q1-Q3	Ме	Q1-Q3	
Возраст (лет) ^t	81	73-86	81	72-86	0,82
Вес (кг) ^t	80	67-89	78	68-90	0,79
Риск по шкале HAS-BLED (баллы) ^t	3	3-4	2	2-3	<0,001*
Риск по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASC (баллы) ^t	6	5-7	5	4-6	<0,001*
C _{ss min} /D (л ⁻¹) ^t					
Апиксабан	3,8	0-12,2	13,2	7,4-21,3	<0,001*
Ривароксабан	0	0-3	3,1	1,4-4,8	<0,001*
C _{ss min} Ривароксабан (нг/мл) ^t	63,6	14,8-85,2	52,3	25,6-85,8	0,93
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
C _{ss min} Апиксабан (нг/мл) ^p	94,9±84,7	51,3-138,4	119,3±81	96-142,6	0,29

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05), ^t — оценка с помощью критерия Манна-Уитни, ^p — оценка с помощью t-критерия Стьюдента

HAS-BLEED — шкала для оценки риска кровотечений, CHA₂DS₂-VASC — клиническая шкала для оценки риска ишемического инсульта у пациентов с неклапанной фибрillation предсердий, C_{ss min}/D — значения остаточных концентраций, нормированных по суточной дозе препарата, C_{ss min} — значения остаточных концентраций препарата

Таблица 3. Клинические исходы пациентов в группе КЭИИ в зависимости от концентрации ПОАК

Клинические исходы	Терапевтическая концентрация ПОАК (n=43)	Концентрация ПОАК ниже НПКО (n=39)	p
Смерть, n (%)	15 (34,9)	12 (30,8)	0,69
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS (баллы) ^q :			
0-4, n (%)	14 (32,6)	17 (43,6)	
5-15, n (%)	16 (37,2)	14 (35,9)	
16-20, n (%)	12 (27,9)	6 (15,4)	
≥21, n (%)	1 (2,3)	2 (5,1)	0,48

^y — оценка с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, ^q — оценка с помощью точного критерия Фишера

КЭИИ — кардиоэмбolicкий ишемический инсульт, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, НПКО — нижний предел количественного определения, NIHSS — Шкала оценки тяжести инсульта (National Institutes of Health Stroke Scale)

Обсуждение

Полученные данные согласуются с результатами отечественного исследования, в котором показано, что среди пациентов с ФП, госпитализированных с ИИ, антикоагулянтную терапию на момент поступления получали лишь 29,4% пациентов, причём более чем у двух третей доза ПОАК была необоснованно снижена [22]. Кроме того, по данным опроса пациентов с ФП, получивших рекомендации по приёму ПОАК для первичной профилактики тромбоэмбологических осложнений, лишь треть продолжала терапию в течение года [23]. Эти данные подчёркивают, что недостаточная частота назначения АКТ и её неадекватная дозировка остаются значимыми проблемами, напрямую связанными с повышенным риском тромбоэмбологических осложнений у пациентов с ФП. Проблема неадекватной дозы сочетается с низкой приверженностью терапии, особенно в отношении ПОАК, применение которых не сопровождается субъективным улучшением самочувствия.

До сих пор остается неуточненным диапазон плазменных концентраций для каждого ПОАК, что требует проведения дополнительных клинических исследований. Имеющиеся в литературе сведения о концентрации пероральных антикоагулянтов в плазме у пациентов острым ИИ все еще недостаточны, однако существующие данные указывают на значительную вариабельность их влияния [24]. Так, по данным многоцентрового регистра острого инсульта при использовании ПОАК (RASUNOA) у 25% пациентов концентрации препаратов в плазме крови оказались ниже минимальных [25]. В исследовании китайских ученых, где изучалась концентрация ПОАК и исход инсульта, была обнаружена низкая концентрация ПОАК у 42,9%, а группа с низким уровнем концентрации препарата в крови имела численно более высокий показатель NIHSS (14 vs 9, p=0,37) [26]. Схожие результаты были показаны в одноцентровом регистре, где у 27,7% пациентов, госпитализированных с острым ИИ, наблюдались низкие уровни концентрации ПОАК в плазме при поступлении [27]. У пациентов с ИИ, получавших ривароксабан, низкие уровни концентрации ПОАК в плазме крови были зафиксированы у 66,3% больных [28]. В другом исследовании при измерении плазменных концентраций ПОАК во время инсульта у 9% были выявлены показатели НПКО и более 2/3 отмечалась более низкая концентрация ПОАК, чем ожидалось и тяжесть инсульта у этих пациентов была выше [29]. Сравнивать такие отчеты трудно: в них по-разному определяют, что считать низким уровнем ПОАК в плазме, используют неодинаковые калибровочные методики и не стандартизируют время взятия крови относительно последней дозы. Кроме того, коагуляционные тесты, специфичные для ПОАК и применяемые в экстренных ситуациях (чаще хромогенные

анти-Ха тесты), могут заметно уступать по диагностической точности высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией, которая является золотым стандартом для точного количественного измерения ПОАК и особенно надежна в области низких концентраций. Показатели концентрации НПКО ПОАК существенно превышают значения, опубликованные другими исследователями. Вероятными причинами могут быть низкая приверженность АКТ как со стороны пациентов (пропуски доз), так и со стороны врачей (необоснованное снижение назначаемых доз). Дополнительным фактором может служить лекарственное взаимодействие: совместный приём препаратов-индукторов изоферментов цитохрома P450 ускоряет метаболизм антикоагулянтов, что приводит к снижению их плазменных концентраций. Эти факторы необходимо учитывать при интерпретации полученных данных и планировании терапии.

В основной группе пациентов с ИИ показатель летальности составил 32,9%, что значительно превышает как показатель смертности от ИИ в целом по отделению неврологии сосудистого центра, где проводилось исследование (12,2%), так и данные отечественных регистров [30, 31]. Учитывая вышеизложенное необходимо идентифицировать категории пациентов, склонных к развитию низких концентраций ПОАК и разработать клинические критерии для отбора больных, требующих мониторинга концентраций препарата с целью снижения риска тромботических осложнений. В частности, важно выделить пациентов, у которых применение ПОАК сопровождается повышенной вероятностью формирования субтерапевтических уровней и, как следствие, новым риском тромбоэмбологических событий.

Заключение

В проведенном одноцентровом исследовании у пациентов с ФП, госпитализированных с КЭ ИИ, доля значений концентраций апиксабана/ривароксабана ниже НПКО ($LLOQ=5$ нг/мл) была существенно выше, чем у сопоставимых пациентов без инсульта, получающих ту же терапию. Этот факт подчёркивает, что у части больных, несмотря на назначение ПОАК, формируется крайне низкая экспозиция препарата. Наиболее вероятные причины значимой доли «НПКО»: (1) пропуски доз в предшествующие 24-48 часов, (2) несоответствующее сниженное дозирование без формальных показаний, (3) лекарственные взаимодействия-индукторы метаболизма/транспортёров. Вклад каждого из факторов в настоящем исследовании количественно не оценивался.

С учётом высокого риска развития КЭ ИИ у пациентов с ФП необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности персонализированных стратегий ведения с учётом измеряемых

концентраций ПОАК в крови, что может способствовать повышению эффективности первичной профилактики ИИ. В этой связи представляется целесообразным планирование и проведение последующих исследований по внедрению ТЛМ ПОАК в клиническую практику у пациентов с неклапанной ФП.

Отношения и Деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенети-

ческой тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР №124021200054-3).

Relationships and Activities. This work was supported financially by the Ministry of Health of the Russian Federation under the state assignment project titled “Development of a Pharmacogenetic Test System to Enhance the Efficacy and Safety of Pharmacotherapy in Cardiological and Psychiatric Patients” (EGISU NIOCTR No. 124021200054-3).

References/Литература

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4701. (In Russ.) [Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрillationей предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS)] *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4701. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4701.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
5. Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(23):2875-86. DOI:10.1016/j.jacc.2021.04.036.
6. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1008-20. DOI:10.1055/a-1450-8178.
7. Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1325-7. DOI:10.1111/jth.13344.
8. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):437-50. DOI:10.1055/s-0038-1627480.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/euroheart/ehw210.
10. Klinicheskaya farmakologiya: natsional'noe rukovodstvo pod red. V.I.Petrova, D.A. Sy'cheva, A.L. Hohlova. — 2-e izd., pererab. i dopMoskva GEOTAR-Media, 2024. (In Russ.) [Клиническая фармакология: национальное руководство/под ред. В.И.Петрова, Д.А. Сычева, А.Л. Хохлова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва ГЭТАР-Медиа, 2024].
11. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2018;16(5):842-8. DOI:10.1111/jth.14001.
12. Testa S, Palareti G, Legnani C, et al. Thrombotic events associated with low baseline direct oral anticoagulant levels in atrial fibrillation: the MAS study. *Blood Adv.* 2024;8(8):1846-56. DOI:10.1182/bloodadvances.2023012408.
13. Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019;17(7):1064-72. DOI:10.1111/jth.14457.
14. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(1):42-7. DOI:10.1093/ehjcvp/pvw032.
15. Fedina LV, Sychev IN, Mirzaev KB, et al. Effect of CYP3A4/5, ABCB1 gene polymorphisms on the residual equilibrium concentration of apixaban and bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(1):19-26. (In Russ.) [Федина Л.В., Сычев И.Н., Мирзаев К.Б. и др. Влияние полиморфизмов генов CYP3A4/5, ABCB1 на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с неклапанной фибрillationью предсердий и тромбозом глубоких вен. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2024;20(1):19-26]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-2941.
16. Tarn DM, Shih K, Tseng CH, et al. Reasons for Nonadherence to the Direct Oral Anticoagulant Apixaban: A Cross-Sectional Survey of Atrial Fibrillation Patients. *JACC Adv.* 2023;2(1):100175. DOI:10.1016/j.jacadv.2022.100175.
17. Gao H, Li Y, Sun H, et al. Trough Concentration Deficiency of Rivaroxaban in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Leading to Thromboembolism Events. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;80(6):869-76. DOI:10.1097/JCP.0000000000001360.
18. Aakerøy R, Gynnild MN, Løfblad L. Direct oral anticoagulant concentrations and adherence in stroke patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024;134(1):175-85. DOI:10.1111/bcpt.13953.
19. Nosál V, Petrovičová A, Škorňová I. Plasma levels of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients at the time of embolic stroke: a pilot prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):557-64. DOI:10.1007/s00228-022-03280-8.
20. Khaw LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014;60(1):61. DOI:10.1016/j.jphys.2013.12.012.
21. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest.* 2017;151(1):127-38. DOI:10.1016/j.chest.2016.08.1462.
22. Tavlueva EV, Savkova ON, Zernova EV, et al. Prevalence of oral anticoagulant therapy in clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5149. (In Russ.) [Тавлюева Е.В., Савкова О.Н., Зернова Е.В. и др. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(12):5149]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5149.
23. Sokolov AV, Lipatova TE, Reshetko OV. Evaluation of adherence of patients with atrial fibrillation to anticoagulant therapy at the outpatient stage of treatment. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(3):50-6. (In Russ.) [Соколов А.В., Липатова Т.Е., Решетко О.В. Оценка приверженности больных фибрillationей предсердий к антикоагулантной терапии на амбулаторном этапе лечения. Качественная клиническая практика. 2021;(3):50-6]. DOI:10.37489/2588-0519-2021-3-50-56.
24. Gilyarevsky SR, Vereina NK, Golshmid MV. Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(3):290-7. (In Russ.) [Гильяревский С.Р., Верейна Н.К., Гольшмид М.В. Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(3):290-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2922.
25. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al.; RASUNOA Investigators (Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants). Coagulation Testing in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2017;48(1):152-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014963.
26. Lin SY, Tang SC, Kuo CH, et al. The association between direct oral anticoagulant concentration upon acute stroke and stroke outcome. *Eur J Intern Med.* 2023;113:31-7. DOI:10.1016/j.ejim.2023.03.023.
27. Macha K, Marsch A, Siedler G, et al. Cerebral Ischemia in Patients on Direct Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2019;50(4):873-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023877.
28. Seiffge DJ, Kägi G, Michel P, et al.; Novel Oral Anticoagulants in Stroke Patients study group. Rivaroxaban plasma levels in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2018;83(3):451-9. DOI:10.1002/ana.25165.
29. Rizos T, Meid AD, Huppertz A, et al. Low Exposure to Direct Oral Anticoagulants Is Associated with Ischemic Stroke and Its Severity. *J Stroke.* 2022;24(1):88-97. DOI:10.5853/jos.2020.04952.

30. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8. (In Russ) [С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишено, М.М. Лукьянов и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое мозговое кровообращение (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
31. Voronina VP, Zagrebelnyi AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):60-5. (In Russ) [Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных с сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):60-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.

Сведения об Авторах/About the Authors

Нарышкина Екатерина Александровна [Ekaterina A. Naryshkina]
eLibrary SPIN 8524-7975, ORCID 0009-0005-1994-871X

Бочков Павел Олегович [Pavel O. Bochkov]
eLibrary SPIN 5576-8174, ORCID 0000-0001-8555-5969

Чашкина Мария Игоревна [Maria I. Chashkina]
eLibrary SPIN 3318-4979, ORCID 0000-0002-9593-6148

Федина Людмила Владимировна [Lyudmila V. Fedina]
eLibrary SPIN 1961-7486, ORCID 0000-0002-6417-9535

Шаталова Наталья Андреевна [Natalia A. Shatalova]
eLibrary SPIN 2456-6361, ORCID 0000-0001-6823-6077

Хайрутдинов Евгений Рафаэлович [Evgeny R. Khayrutdinov]
eLibrary SPIN 2438-5311, ORCID 0000-0003-1638-6385

Мирзаев Карин Бадавиевич [Karin B. Mirzaev]
eLibrary SPIN 8308-7599

Кривошеева Наталья Михайловна [Natalia M. Krivosheeva]
eLibrary SPIN 8676-4293, ORCID 0000-0003-1781-9496

Ерошкин Кирилл Евгеньевич [Kirill E. Eroshkin]
eLibrary SPIN 4379-1973, ORCID 0000-0002-6903-9996

Комарова Анна Григорьевна [Anna G. Komarova]
eLibrary SPIN 3092-6789, ORCID 0000-0002-8633-7012

Андреев Денис Анатольевич [Denis A. Andreev]
eLibrary SPIN 8790-8834, ORCID 0000-0002-0276-7374

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitrij A. Sychev]
eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680