

Кривошеева Е. Н., Панченко Е. П., Кропачева Е. С.,
Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную анти тромботическую терапию в условиях клинической практики

<i>Цель</i>	Поиск клинических, ангиографических и биохимических предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и геморрагических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих многокомпонентную анти тромботическую терапию (МАТ) в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ФП, нуждающиеся в МАТ в связи с ЧКВ, имеют высокий риск развития тромботических осложнений (инсульт, системные эмболии, коронарные «события») и кровотечений. Это определяет необходимость поиска новых факторов риска, определяющих прогноз исходов.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 207 пациентов (146 мужчин, средний возраст 70,1±8,3 года) с ИБС и ФП, принимавших прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) в составе МАТ. Медиана длительности периода наблюдения составила 12 [8,0; 12,0] мес. Конечной точкой эффективности считали сумму ССО, объединивших сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения, острый коронарный синдром (ОКС), потребность в незапланированном ЧКВ. «Коронарные события», включавшие ОКС и потребность в незапланированном ЧКВ, проанализировали отдельно. Конечной точкой безопасности считали кровотечения 2–5-го типов по шкале BARC. При включении в исследование у больных были исследованы биомаркеры (15-й фактор роста и дифференцировки GDF-15, D-димер, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза – АТИФ, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – ИАП-1). С целью поиска прогностически значимых показателей использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.
<i>Результаты</i>	Частота развития всех ССО составила 16,4%. Независимыми предикторами ССО оказались прием ППОАК в уменьшенной дозе (отношение рисков – ОР 2,5 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,02 до 6,15; p=0,0454), уровень GDF-15 >1191 пг/мл (ОР 3,76 при 95% ДИ от 1,26 до 11,18; p=0,0172), уровень ИАП-1 >13,2 ед/мл (ОР 2,67 при 95% ДИ от 1,13 до 6,26; p=0,0245). Частота развития коронарных осложнений составила 9,2%. Независимыми предикторами коронарных осложнений оказались индекс SYNTAX >26,5 (ОР 4,5 при 95% ДИ от 1,45 до 13,60; p=0,0090), ЧКВ при хронической окклюзии коронарной артерии (ОР 3,21 при 95% ДИ от 1,10 до 9,33; p=0,0326), уровень GDF-15 >1191 пг/мл (ОР 4,70 при 95% ДИ от 1,32 до 16,81; p=0,0172). Частота кровотечений 2–5-го типов по шкале BARC составила 26,1%. Единственным независимым предиктором геморрагических осложнений оказалась сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30 (ОР 3,22; 95% ДИ от 1,89 до 5,51; p<0,0001).
<i>Заключение</i>	У больных ИБС и ФП, получающих МАТ после планового ЧКВ, выявлены 3 независимых предиктора ССО: прием уменьшенной дозы ППОАК, уровень GDF-15 >1191 пг/мл и содержание ИАП-1 >13,2 ед/мл. Независимыми предикторами коронарных осложнений являются индекс SYNTAX >26,5, проведение ЧКВ при хронической окклюзии артерии и уровень GDF-15 >1191 пг/мл. Фактором, ассоциированным с риском кровотечения у больных, является сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT >30.
<i>Ключевые слова</i>	Прямые пероральные антикоагулянты; многокомпонентная анти тромботическая терапия; фибрилляция предсердий; чрескожные коронарные вмешательства; сердечно-сосудистые осложнения; кровотечения; биомаркеры; GDF-15, ингибитор активатора плазминогена -1; PRECISE-DAPT
<i>Для цитирования</i>	Krivosheeva E. N., Panchenko E. P., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B., Titayeva E. V., Mironov V. M. et al. Prediction-Determining Outcomes and Their Predictors in Atrial Fibrillation Patients Receiving Multicomponent Antithrombotic Therapy in Real Clinical Practice. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(8):33–45. [Russian: Кривошеева Е. Н., Панченко Е. П., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Миронов В. М. и др. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную анти тромботическую терапию в условиях клинической практики. <i>Кардиология</i> . 2020;60(8):33–45]
<i>Автор для переписки</i>	Кривошеева Елена Николаевна. E-mail: lena-4ka@yandex.ru

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и фибрилляцией предсердий (ФП), получающие многокомпонентную антитромботическую терапию (МАТ) в связи с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), имеют высокий риск развития инсульта, системных эмболий и коронарных осложнений. Ранее мы установили, что пациенты, нуждающиеся в МАТ, имеют большое количество сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и кровотечений [1, 2]. Известно, что на фоне приема МАТ риск кровотечений повышается в 2–3 раза [3]. Поддержание баланса между эффективностью и безопасностью МАТ – одна из основных задач лечения больных ФП после планового ЧКВ.

Основные вопросы, возникающие при необходимости назначения нескольких антитромботических препаратов, – это состав и длительность антитромботической терапии. Что касается состава МАТ, то в качестве ингибитора рецепторов P2Y₁₂ большинству больных следует использовать клопидогрел [4–9]. Принимая во внимание преимущество прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) перед антагонистами витамина К в отношении эффективности и безопасности, в отсутствие противопоказаний в составе МАТ рекомендовано отдавать предпочтение этому классу антикоагулянтов [5–10]. Вопрос о дозе ППОАК в составе МАТ остается актуальным, наши данные [1, 2], полученные в условиях клинической практики, свидетельствуют, что использование уменьшенной дозы ППОАК в составе МАТ не уменьшает числа кровотечений, но увеличивает число ишемических осложнений. Длительность назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в составе трехкомпонентной антитромботической терапии (ТАТ), а также возможность назначения сразу после ЧКВ двухкомпонентной антитромботической терапии (ДАТ) – основные вопросы при обсуждении модели МАТ в настоящее время.

Для оптимизации состава и длительности МАТ очевидна необходимость поиска новых факторов, определяющих прогноз. Существующие шкалы по оценке риска развития ССО и кровотечений учитывают в основном клинические и ангиографические показатели. Поэтому поиск новых биохимических и коагуляционных маркеров, включая 15-й фактор роста и дифференцировки (GDF-15), ассоциирующийся с процессами старения клеток, воспалительными реакциями, окислительным повреждением, а также с исходами, определяющими прогноз, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11–15] представляет несомненный интерес. Прежде всего с целью оценки лабораторных показателей для стратификации риска развития тромботических осложнений и кровотечений

у пациентов, получающих несколько антитромботических препаратов.

Цель исследования установить клинические, ангиографические и биохимические предикторы ССО и геморагических осложнений у больных ФП, получающих МАТ в связи с плановым ЧКВ.

Материал и методы

В исследование были включены 207 пациентов с ИБС и ФП, перенесших плановое ЧКВ и наблюдавшихся в отделе клинических проблем атеротромбоза в рамках регистра REGATTA-2, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT04347187 в период с 2014 по 2019 г.

Критерием включения в исследование являлось выполнение успешной процедуры ЧКВ пациенту с ФП и показаниями к приему антикоагулянтной терапии. Критериями исключения из исследования явились противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также эпизод острого коронарного синдрома (ОКС) менее 1 мес назад.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали добровольное информированное согласие, в котором были изложены суть и методы исследования.

Медиана длительности наблюдения пациентов составила 12 мес [8,0; 12,0 мес].

Наблюдение за пациентами предусматривало анкетирование по телефону (1 раз в 1–3 мес), а также плановые визиты в клинику 1 раз в 6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику. Все больные в составе МАТ принимали ППОАК, клопидогрел 75 мг/сут и/или АСК 75–100 мг/сут. Во время плановых визитов больных при необходимости корректировали антитромботическую, гипотензивную, антиаритмическую, антиангинальную, гиполипидемическую и гипогликемическую терапию.

Наше исследование является фрагментом регистра и отражает клиническую практику Института кардиологии им. А. Л. Мясникова. Исследование не предусматривало сравнение безопасности и эффективности назначенной лечащим врачом ТАТ или ДАТ, а также сравнение различной длительности ТАТ.

Учитывая, что на протяжении 5 лет состав и длительность МАТ могли меняться, авторы сочли возможным проанализировать исходы пациентов с ФП и ЧКВ, включившихся в регистр с 2014 по 2019 гг. Эти показатели сравнивали у 57 больных, включенных в 2014–2017 гг., и 150 пациентов, включенных в регистр в 2017–2019 гг. Проведенный анализ показал, что частота назначения ДАТ и ТАТ была одинаковой в анализируемых группах (ДАТ – 15,8 и 13,3% соответственно, $p=0,66$; ТАТ – 84,2 и 86,7% соответственно, $p=0,66$). Медиана длитель-

ности ТАТ в 2014–2017 гг. составила 2,0 мес [1,0; 6,0 мес], в 2018–2019 гг. – 1,0 мес [1,0; 5,0 мес] ($p=0,10$), что в целом соответствовало рекомендациям экспертов в отношении оптимальной стратегии МАТ у больных ФП после ЧКВ.

Выбор ППОАК, его дозы, а также состав антитромбоцитарной терапии (клопидогрел или АСК + клопидогрел) осуществлялся лечащим врачом. ТАТ была назначена 86% пациентов.

Потребность в выполнении нескольких последовательных ЧКВ у пациентов с множественным поражением коронарных артерий – КА (многоступенчатое ЧКВ), связанная с возможностью выделяемой квоты обеспечить ЧКВ только на одном коронарном сосуде, не считалась конечной точкой, тем не менее требовала увеличения продолжительности МАТ.

Для достижения поставленной цели были проанализированы коронарограммы пациентов в соответствии с алгоритмом SYNTAX, за исключением больных, перенесших ранее операцию коронарного шунтирования. В дальнейшем был рассчитан индекс SYNTAX II, объединяющий клинические и ангиографические факторы риска (ФР).

Риск развития ишемического инсульта (ИИ) и системных эмболий рассчитывали по шкале CHA_2DS_2-VASc . Отягощенность пациентов сопутствующими заболеваниями определяли с помощью индекса коморбидности Charlson. Стратификация риска развития кровотечений осуществлена с использованием шкал HAS-BLED, PRECISE-DAPT.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Всего в исследование были включены 207 пациентов (146 мужчин и 61 женщина), средний возраст составлял $70,1 \pm 8,3$ года. Клиническая характеристика представлена в табл. 1. Пациенты, включенные в исследование, имели высокий риск развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA_2DS_2-VASc – 5 [4; 6] баллов, высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 3 [3; 4] балла и большое количество сопутствующих заболеваний (индекс Charlson – 7 [5; 9]). Медиана индекса SYNTAX составила 15 [9; 22]. К моменту включения в исследование 32,9% пациентов имели опыт приема МАТ, а 30,4% пациентов антикоагулянтная терапия была назначена впервые. Сразу после планового ЧКВ ТАТ была назначена 86% больных, ДАТ – 14%. В качестве ППОАК ривароксабан был назначен 122 (58,9%) пациентам, апиксабан – 53 (25,6%), дабигатран – 32 (15,5%). В 49,3% случаев лечащие врачи выбрали уменьшенную дозу ППОАК (ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование ($n=207$)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, абс. число (%)	146/61 (70,5/29,5)
Возраст, годы	70,0 [64,0; 77,0]
Артериальная гипертензия, абс. число (%)	200 (96,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%)	103 (49,8)
ХСН, абс. число (%)	145 (70,1)
ХСН с ФВ ЛЖ < 50%, абс. число (%)	56 (27,1)
Сахарный диабет, абс. число (%)	70 (33,8)
Ишемический инсульт в анамнезе, абс. число (%)	44 (21,3)
СКФ (СКД-ЕПІ), мл/мин/1,73 м ²	73,1; [57,3; 86,8]
СКФ (СКД-ЕПІ) < 60 мл/мин/1,73 м ² , абс. число (%)	56 (27,1)
Хроническая болезнь почек, абс. число (%)	62 (30,0)
Курение, абс. число (%)	84 (40,6)
Периферический атеросклероз*, абс. число (%)	96 (46,4)
Геморрагические осложнения в анамнезе, абс. число (%)	41 (19,8)
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, абс. число (%)	43 (20,8)
Эрозивный гастрит в анамнезе, абс. число (%)	68 (32,9)
Больные без опыта приема антикоагулянтной терапии, абс. число (%)	63 (30,4)
ТАТ/ДАТ в анамнезе, абс. число (%)	68 (32,9)
ТАТ, абс. число (%)	178 (86,0)
Назначение сразу после ЧКВ ДАТ, абс. число (%)	29 (14,0)
Назначение ППОАК в уменьшенной дозе, абс. число (%)	102 (49,3)
Дабигатран, абс. число (%)	32 (15,5)
Ривароксабан, абс. число (%)	122 (58,9)
Апиксабан, абс. число (%)	53 (25,6)
Оценка по шкале CHA_2DS_2-VASc , баллы	5,0 [4,0; 6,0]
Индекс Charlson	7,0 [5,0; 9,0]
Оценка по шкале HAS-BLED, баллы	3,0 [3,0; 4,0]
Оценка по шкале PRECISE-DAPT, баллы	21,0 [15,0; 31,0]
Коронарное шунтирование в анамнезе, абс. число (%)	22 (10,6)
ЧКВ в анамнезе, абс. число (%)	64 (30,9)
Индекс SYNTAX	15,0 [9,0; 22,0]
Индекс SYNTAX II	34,8 [27,9; 43,9]
Многоступенчатое ЧКВ**, абс. число (%)	43 (20,8)
Количество назначенных при выписке препаратов	8 (7,0; 10,0)
Эпизодический прием НПВС, абс. число (%)	42 (20,3)
Прием ИПН, абс. число (%)	134 (64,7)

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%; 75%], если не указано иное. Здесь и далее: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ИПН – ингибиторы протонного насоса. * – степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей $\geq 50\%$, аневризма брюшного отдела аорты, процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне; ** – последовательное плановое выполнение ЧКВ при поражении нескольких коронарных артерий.

На этапе включения в исследование у 150 пациентов были взяты образцы венозной крови с целью определения фактора роста и дифференцировки GDF-15, а также таких компонентов системы гемостаза, как D-димер, активность ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ). У 57 больных не были собраны образцы плазмы крови, т. к. они были включены в регистр в течение 7–30 дней после выполнения ЧКВ.

GDF-15 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов GDF-15/MIC-1 Human ELISA. Диапазон калибровки 22–4480 пг/мл. ИАП-1 определяли методом ИФА с использованием набора реактивов PAI-1 Actibind. Диапазон калибровки 1,5–30 МЕ/мл. Для определения D-димера и АТИФ использовали реактивы «Diagnostica Stago». D-димер определяли методом ИФА с использованием набора реактивов Asserachrom D–Di. Диапазон калибровки 50–2000 нг/мл. Активность АТИФ определяли фотометрическим методом с использованием набора реактивов STA Stachrom TAFI на анализаторе STA Compact. Диапазон калибровки 5–195% от нормы. В качестве нормы принимается содержание в плазме крови доноров – 100%.

Первичную конечную точку эффективности определяли как сумму исходов, включавших сердечно-сосудистую смерть, ИИ, венозные тромбоэмболические осложнения (ТЭО), ОКС, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна.

Вторичная конечная точка эффективности представляла собой сумму ОКС и незапланированных ЧКВ в связи с усугублением/возобновлением стенокардии или развитием ОКС. Данная конечная точка получила условное название «коронарные события» («КС»).

Конечной точкой безопасности послужили геморрагические осложнения 2–5-го типа по классификации BARC [16], объединившие кровотечения, при которых потребовалось обращение к врачу для дополнительного обследования, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина на 3 г/дл, обусловившие необходимость вмешательства, переливания крови, а также кровотечения, осложнившие операцию коронарного шунтирования, и фатальные кровотечения.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0 и MedCalc 10.0. Для оценки непараметрических количественных признаков приведены медиана и интерквартильный размах – Ме [25%; 75%]. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий хи-квадрат и критерий Стьюдента. Поиск оптимального

значения, прогнозирующего риск развития конечных точек, проводили с помощью ROC-анализа с определением оптимального значения. Оптимальное значение для исследуемого параметра выбирали на основании максимальных показателей чувствительности и специфичности. Для определения прогностической значимости показателей использовали модели многофакторной бинарной логистической регрессии. Для моделирования выживаемости и выявления прогностически значимых показателей использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. При построении модели использовали прямой метод пошагового включения переменных. В качестве выходного параметра модель возвращала значение отношения рисков (ОР) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Кровотечения у больных ФП, получавших МАТ после планового ЧКВ, и показатели, связанные с риском их развития

За время наблюдения большие и клинически значимые кровотечения (BARC 2–5) зарегистрированы у 54 (26,1%) больных. Характеристика больших и клинически значимых кровотечений по шкале BARC представлена в табл. 2.

На фоне приема ТАТ (178 пациентов) до отмены одного антиагреганта произошло 34 больших и клинически значимых кровотечения (62,7% от общего количества зарегистрированных больших и клинически значимых кровотечений). Длительность ТАТ до развития первого большого и клинически значимого кровотечения составила 31 день [17; 150 дней], а общая медиана длительности приема ТАТ – 61 день [31; 153 дней].

В структуре геморрагических осложнений желудочно-кишечные кровотечения оказались самыми частыми ($n=25$, или 46,3%), 5 кровотечений были из верхних, а 20 из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Носовые кровотечения, включая требующие проведения тампонады, составили 31%. Гематурия составила 11%, кровоизлияния в склеру глаза – 6%, подкожные гематомы и кровотечения в полость рта – 4 и 2% соответственно.

Клиническая характеристика больных с геморрагическими осложнениями ($n=54$) и без них ($n=153$) представлена в табл. 3.

Таблица 2. Характеристика больших и клинически значимых кровотечений по шкале BARC

Тип кровотечения	Значение
BARC 2	49 (90,7%)
BARC 3	5 (9,3%)
BARC 4	0
BARC 5	0
Всего	54 (100%)

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия большого или клинически значимого кровотечения в период наблюдения (n=207)

Показатель	Больные с геморрагическими осложнениями (n=54)	Больные без геморрагических осложнений (n=153)	p
Клинические показатели			
Мужчины/женщины, абс. число (%)	33/21 (61,1/38,9)	113/40 (73,9/26,1)	0,0848
Возраст, годы	70,0 [66,0; 77,0]	71,0 [64,0; 76,0]	0,1978
Возраст >65 лет, абс. число (%)	26 (48,2)	55 (36,0)	0,1442
ТАТ, годы (%)	47 (87,0)	131 (85,6)	1,0000
Прием сразу после ЧКВ ДАТ, абс. число (%)	7 (13,0)	22 (14,4)	1,0000
Больные без опыта приема антикоагулянтной терапии, абс. число (%)	21 (38,9)	42 (27,5)	0,1709
Геморрагические осложнения в анамнезе, абс. число (%)	18 (33,3)	23 (15,0)	0,0019
Многоступенчатое ЧКВ, абс. число (%)	13 (24,1)	30 (19,6)	0,5587
Прием ППОАК в уменьшенной дозе, абс. число (%)	28 (51,9)	74 (48,4)	0,3889
Прием ИПН, абс. число (%)	39 (72,2)	95 (62,1)	0,1904
ИМТ <27 кг/м ² , абс. число (%)	8 (22,2)	37 (21,6)	1,0000
ХСН, абс. число (%)	38 (70,4)	107 (69,9)	1,0000
ХСН с ФВ ЛЖ < 50%, абс. число (%)	11 (20,4)	45 (29,4)	0,2157
Сахарный диабет, абс. число (%)	20 (37,0)	50 (32,7)	0,6167
Ишемический инсульт в анамнезе, абс. число (%)	13 (24,1)	31 (20,3)	0,5654
СКФ (СКД-ЕРІ) <60 мл/мин/1,73 м ² , абс. число (%)	21 (38,9)	33 (21,6)	0,0185
Хроническая болезнь почек, абс. число (%)	25 (46,3)	37 (24,2)	0,0032
Переменяющаяся хромота, абс. число (%)	7 (13,0)	21 (13,7)	1,0000
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, абс. число (%)	15 (27,8)	28 (18,3)	0,1717
Эрозивный гастрит в анамнезе, абс. число (%)	19 (35,2)	49 (32,0)	0,7367
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [3,5; 6,0]	0,1395
Индекс Charlson	7,0 [5,0; 9,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,1529
Индекс SYNTAX	14,0 [8,0; 21,0]	16,0 [9,0; 22,0]	0,4450
Индекс SYNTAX II	34,4 [26,2; 45,5]	34,8 [29,6; 43,7]	0,9067
Шкалы оценки риска кровотечений			
Оценка по шкале HAS-BLED, баллы	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,0002
Оценка по шкале PRECISE-DAPT, баллы	30,0 [20,0; 41,0]	20,0 [14,0; 27,0]	0,0001
Биохимические показатели			
GDF-15, пг/мл	1186,0 [987,0; 1792,0]	1287,0 [947,0; 1769,0]	0,9038
ИАП-1, ед/мл	9,9 [6,2; 16,3]	10,2 [6,4; 17,1]	0,9276
АТИФ, %	97,0 [78,0; 101,0]	91,0 [77,0; 108,0]	0,7177

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%; 75%], если не указано иное. ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ИПН – ингибиторы протонного насоса; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференцировки; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; АТИФ – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

Как видно из табл. 3, пациенты, перенесшие большие и клинически значимые кровотечения, достоверно чаще имели геморрагические осложнения в анамнезе, хроническую болезнь почек (ХБП), а также более высокую оценку по шкалам риска кровотечений.

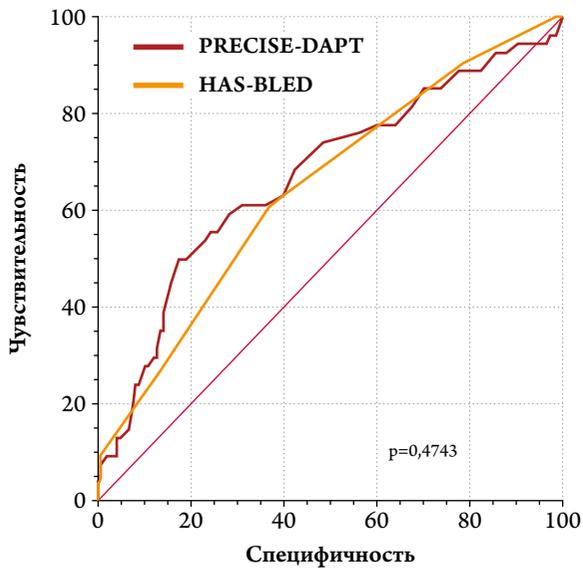
Взаимосвязи кровотечений с уровнями GDF-15 и коагуляционными показателями АТИФ и ИАП-1 не выявлено.

В последующем мы сравнили прогностическую значимость шкал оценки риска кровотечений HAS-BLED и PRECISE-DAPT с помощью ROC-анализа. Прогностическая ценность шкалы PRECISE-DAPT оказалась

сопоставимой с таковой шкалы HAS-BLED (z=0,715; p=0,4743). Отрезные точки, прогностически значимые в отношении риска развития кровотечений BARC 2–3, для шкал PRECISE-DAPT и HAS-BLED составили соответственно >30 и >3 баллов (рис. 1).

Все клинические показатели, подтвердившие свою значимость в отношении развития больших и клинически значимых кровотечений по данным многофакторного регрессионного анализа (геморрагические осложнения в анамнезе и ХБП), а также суммарные оценки по шкалам PRECISE-DAPT >30 и HAS-BLED >3 баллов были включены в модель пропорциональных рисков Кокса. Един-

Рисунок 1. Сравнение прогностической значимости шкал оценки риска кровотечений HAS-BLED и PRECISE-DAPT (%)

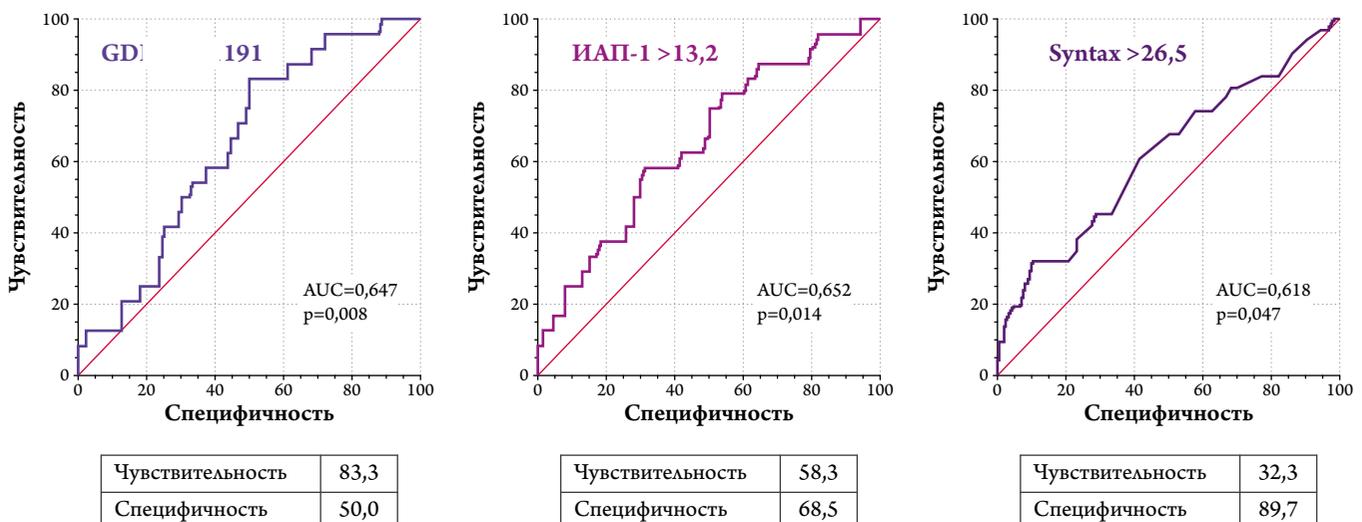


Показатель	AUC	95% ДИ	p	Связанный критерий
PRECISE-DAPT	0,671	0,601–0,735	0,0002	>30
HAS-BLED	0,646	0,576–0,712	0,0003	>3

ДИ – доверительный интервал.

ственным независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений оказалась суммарная оценка по шкале PRECISE-DAPT >30 баллов (OR 3,22 при 95% ДИ от 1,89 до 5,51). Прогностическая значимость для модели многофакторного риска: хи-квадрат = 17,38; p<0,0001.

Рисунок 2. Диагностическая значимость биомаркеров (GDF-15, ИАП-1) и индекса SYNTAX в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (%)



GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференцировки; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

ССО у больных ФП после планового ЧКВ и показатели, связанные с риском их развития

За время наблюдения ССО, объединившие сердечно-сосудистую смерть, ИИ, ОКС, венозные ТЭО, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна, зарегистрированы у 34 (16,4%) больных. Наиболее частой была потребность в проведении незапланированного ЧКВ (n=17). Смерть от ССО зарегистрирована у 10 больных, из них в одном случае от разрыва аневризмы брюшной аорты, 3 больных умерли вследствие прогрессирования сердечной недостаточности, у 2 больных произошла тромбоэмболия легочной артерии с летальным исходом, зарегистрировано 4 случая фатального ИИ, 3 больных за время наблюдения перенесли нефатальный ИИ. Нефатальный инфаркт миокарда развился у 2 пациентов. У одного пациента развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у одного – тромбоз стента, установленного в почечной артерии.

Клиническая характеристика больных с ССО (n=34) и без них (n=173) представлена в табл. 4.

По результатам однофакторного анализа установлено, что пациенты, перенесшие ССО, по сравнению с пациентами без ССО чаще принимали ППОАК в уменьшенной дозе, подвергались многоэтапному и множественному стентированию и эндоваскулярным вмешательствам на хронических окклюзиях КА, имели более высокие значения индекса SYNTAX и биохимических показателей GDF-15 и ИАП-1.

По данным ROC-анализа установлено, что значения GDF-15 >1191 пг/мл и ИАП-1 >13,2 ед/мл, а также индекса SYNTAX >26,5 повышают вероятность развития ССО (рис. 2).

Таблица 4. Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия сердечно-сосудистых осложнений в период наблюдения (n=207)

Показатель	Больные с ССО (n=34)	Больные без ССО (n=173)	P
Клинические показатели			
Мужчины/женщины, абс. число (%)	27/7 (79,4/20,6)	119/54 (68,8/31,2)	0,3032
Возраст, годы	71,5 [64,0; 76,0]	70,0 [64,0; 77,0]	0,5599
Курение, абс. число (%)	15 (44,1)	69 (39,9)	0,7040
ТАТ, абс. число (%)	30 (88,2)	148 (85,6)	0,7932
Прием ДАТ сразу после ЧКВ, абс. число (%)	5 (14,7)	26 (15,0)	0,7932
Больные без опыта приема антикоагулянтной терапии, абс. число (%)	10 (29,4)	53 (30,6)	1,0000
Прием ППОАК в уменьшенной дозе, абс. число (%)	24 (70,6)	78 (45,1)	0,0082
ИМТ <27 кг/м ² , абс. число (%)	8 (23,5)	37 (21,4)	0,8209
Ишемический инсульт в анамнезе, абс. число (%)	9 (26,5)	35 (20,2)	0,4112
ХСН с ФВ ЛЖ < 50%, абс. число (%)	13 (38,2)	43 (24,9)	0,1385
Периферический атеросклероз, абс. число (%)	17 (50,0)	79 (45,7)	0,8490
Переменяющаяся хромота, абс. число (%)	4 (11,8)	24 (13,9)	1,0000
Хроническая болезнь почек, абс. число (%)	9 (26,5)	53 (30,6)	0,6873
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, абс. число (%)	5 (14,7)	38 (22,0)	0,4878
Эрозивный гастрит в анамнезе, абс. число (%)	12 (35,3)	56 (32,4)	0,8419
Сахарный диабет, абс. число (%)	11 (32,4)	58 (33,5)	1,0000
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,6311
Индекс Charlson	7,0 [6,0; 9,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,4073
Индекс Charlson ≥7, абс. число (%)	22 (64,7)	86 (49,7)	0,1338
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥5, абс. число (%)	20 (58,8)	88 (50,9)	0,4550
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥6, абс. число (%)	13 (38,2)	53 (30,6)	0,4229
Коронарное шунтирование в анамнезе, абс. число (%)	2 (5,9)	20 (11,6)	0,5417
ЧКВ в анамнезе, абс. число (%)	11 (32,4)	53 (30,6)	0,8412
Многоэтапное ЧКВ, абс. число (%)	13 (38,2)	30 (17,3)	0,0101
Эпизодический прием НПВС, абс. число (%)	24 (70,6)	110 (63,6)	0,5565
Прием ИПН, абс. число (%)	5 (14,7)	37 (21,4)	0,4869
Ангиографические показатели			
Протяженное стентирование*, абс. число (%)	15 (44,1)	50 (28,9)	0,1051
Множественное стентирование**, абс. число (%)	13 (38,2)	31 (17,9)	0,0119
Эндоваскулярное вмешательство при хронической окклюзии коронарной артерии, абс. число (%)	8 (23,5)	13 (7,5)	0,0099
Индекс SYNTAX	17,0 [11,0; 29,0]	15,0 [9,0; 21,0]	0,0113
Индекс SYNTAX II	36,8 [31,2; 46,9]	34,5 [26,6; 43,2]	0,6510
Диффузное многососудистое поражение коронарного русла, абс. число (%)	13 (38,2)	50 (28,9)	0,3103
Гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА, абс. число (%)	13 (38,2)	61 (35,3)	0,8451
Биохимические показатели			
GDF-15, пг/мл	1501,5 [1210,0; 1968,0]	1198,5 [899,0; 1733,0]	0,0140
ИАП-1, ед/мл	14,6 [9,5; 24,9]	9,8 [6,0; 16,4]	0,0044
D-димер, нг/мл	521,0 [387,5; 755,0]	500,0 [285,0; 831,5]	0,6010

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%; 75%], если не указано иное. * – суммарная длина имплантированных стентов >60 мм; ** – установка одновременно 3 стентов и более. ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ИПН – ингибиторы протонного насоса; ПНА – передняя нисходящая артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференцировки; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

Показатели, значимость которых подтвердилась в отношении развития ССО по данным многофакторного регрессионного анализа, включая клинические ФР (многоэтапные ЧКВ, прием ППОАК в уменьшенной дозе); биохимические маркеры (GDF-15

>1191 пг/мл и ИАП-1 >13,2 ед/мл); ангиографические показатели (индекс SYNTAX >26,5 и эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии КА), были включены в модель пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 5. Сравнительная характеристика больных в зависимости от наличия коронарных осложнений в период наблюдения (n=207)

Показатель	Больные с «КС» (n=19)	Больные без «КС» (n=188)	P
Исходные характеристики пациентов			
Мужчины/женщины, абс. число (%)	14/5 (73,7/26,3)	132/56 (70,2/29,8)	1,0000
Возраст, годы	70,0 [65,0; 76,0]	70,0 [64,0; 77,0]	0,9955
Курение, абс. число (%)	7 (36,8)	77 (41,0)	0,8099
ИМТ <27 кг/м ² , абс. число (%)	3 (15,8)	42 (22,3)	0,7705
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%)	12 (63,2)	91 (48,4)	0,2391
ХСН с ФВ ЛЖ <50%, абс. число (%)	6 (31,6)	50 (26,6)	0,5993
Периферический атеросклероз, абс. число (%)	11 (57,9)	85 (45,2)	0,3392
Хроническая болезнь почек, абс. число (%)	7 (36,8)	55 (29,3)	0,5995
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, абс. число (%)	4 (21,1)	39 (20,7)	1,0000
Эрозивный гастрит в анамнезе, абс. число (%)	7 (36,8)	61 (32,3)	0,7984
Сахарный диабет, абс. число (%)	8 (42,1)	62 (33,0)	0,4512
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,3001
Индекс Charlson	8,0 [7,0; 9,0]	6,5 [5,0; 9,0]	0,1384
Индекс Charlson ≥7, абс. число (%)	14 (73,7)	94 (50,0)	0,0563
Гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА, абс. число (%)	10 (52,6)	64 (34,0)	0,1328
Гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА, абс. число (%)	2 (10,5)	18 (9,6)	1,0000
Гемодинамически значимое поражение проксимального сегмента ПНА, абс. число (%)	10 (52,6)	60 (31,9)	0,0789
Индекс SYNTAX	17,0 [13,0; 29,0]	15,0 [9,0; 21,0]	0,0714
Индекс SYNTAX >26,5	6 (33,3)	20 (12,1)	0,0251
Индекс SYNTAX II	36,9 [31,6; 46,9]	34,6 [26,8; 43,2]	0,2096
Уровень GDF-15 >1191 пг/мл	14 (82,4)	69 (51,9)	0,0198
Уровень ИАП-1 >13,2 ед/мл	9 (52,9)	44 (33,6)	0,1770
Лечение			
ТАТ, абс. число (%)	17 (89,5)	161 (85,6)	1,0000
Прием ДАТ сразу после ЧКВ, абс. число (%)	2 (10,5)	27 (14,4)	1,0000
Прием ИПН, абс. число (%)	17 (89,4)	117 (62,2)	0,0125
Многоэтапное ЧКВ, абс. число (%)	7 (36,8)	36 (19,2)	0,0799
Протяженное стентирование, абс. число (%)	9 (47,4)	56 (29,8)	0,1260
Множественное стентирование, абс. число (%)	8 (42,1)	36 (19,2)	0,0346
Эндоваскулярное вмешательство на хронической окклюзии коронарной артерии, абс. число (%)	6 (31,6)	15 (8,0)	0,0060

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25%; 75%], если не указано иное. «КС» – «коронарные события»; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; GDF-15 – 15-й фактор роста и дифференцировки; ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИПН – ингибиторы протонного насоса.

Независимыми предикторами ССО оказались прием ППОАК в уменьшенной дозе (ОР 2,5 при 95% ДИ от 1,02 до 6,15; p=0,0454), уровень GDF-15 >1191 пг/мл (ОР 3,76 при 95% ДИ от 1,26 до 11,18; p=0,0172), уровень ИАП-1 >13,2 ед/мл (ОР 2,67 при 95% ДИ от 1,13 до 6,26; p=0,0245). Прогностическая значимость для модели многофакторного риска: коэффициент хи-квадрат =17,64; p=0,0005.

Предикторы коронарных осложнений (вторичная конечная точка эффективности) у больных ФП, получающих МАТ после планового ЧКВ

Учитывая важность поиска новых факторов, определяющих риск развития «КС» у пациентов с ФП, нуждаю-

щихся в приеме МАТ, а также полученные нами результаты о роли показателей, связанных с ЧКВ по данным однофакторного анализа и ROC-анализа, мы сочли необходимым осуществить поиск предикторов вторичной конечной точки эффективности, обозначенной в виде суммы исходов: ОКС и незапланированные ЧКВ в связи с усугублением/возобновлением стенокардии или развитием ОКС.

За период наблюдения констатировано 19 «КС», из них два ОКС и 17 незапланированных ЧКВ. Клиническая характеристика больных с «КС» (n=19) и без них (n=188) представлена в табл. 5.

Пациенты, перенесшие «КС», по результатам однофакторного анализа имели более высокие значения ин-



ФОРСИГА® — НОВЫЙ ЖИЗНЕСПАСАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН_нФ^{1, #}

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓ **26%**

Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН*⁴

УДОБСТВО:

1 таблетка
10 мг¹



1 раз
в сутки¹



без
титрации¹

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП² И ОНЛС³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** ФОРСИГА (FORSIGA)® **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** ДАПАГЛИФЛОЗИН. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевинны (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинидонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) экстендидом пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратом инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (Н-Н):** функциональный класс по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показаниям сахарный диабет 2 типа; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показаниям «сердечная недостаточность» (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-6-фосфатная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** в связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** в связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** в связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гематокрита.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевинны (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинидонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов ГПП-1 — экстендидом пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратом инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозы метформина следует увеличить. СКФ у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **Сердечная недостаточность: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СКД более 15000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) placebo-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали placebo. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СКД (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали placebo (медиа воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациент-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали placebo (медиа воздействия 18 месяцев). Получая включены пациенты с СКД и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по изучаемым показателям. Тяжелую гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР, отмечавшиеся в placebo-контролируемых клинических исследованиях при постстратификационном применении. Ни один из них не зависел от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неутонченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто — вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевинны или инсулином); нечасто — снижение ОДР, жажда; редко — диабетический кетоацидоз (при применении при СКД). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — дисурия, полиурия; нечасто — никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014

ХСН_нФ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность.

* Высокая неотложная обращаемость по причине СН. [#] Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглифлозина по сравнению с placebo в исследовании DAPA-HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014.

2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения 3. Перечень лекарств для обеспечения отдельных категорий граждан. 4. McMurray JJ et al., N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 123112, Москва, Ч/Я Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж Бизнес-центр «ЮКО». Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

FOR-RU-7882. Дата одобрения: 24.07.2020. Дата истечения: 23.07.2022.



декса SYNTAX и GDF-15, им чаще назначалась гастропротективная терапия ингибиторами протонного насоса и чаще выполнялись множественное стентирование и вмешательство на хронической окклюзии КА.

Все показатели, подтвердившие свою значимость в отношении развития «КС» по данным многофакторного регрессионного анализа (индекс SYNTAX >26,5; уровень GDF-15 >1191 пг/мл; прием ингибиторов протонного насоса и эндovasкулярное вмешательство на хронической окклюзии КА), включены в модель пропорциональных рисков Кокса.

Независимыми предикторами «КС» оказались: уровень GDF-15 >1191 пг/мл (ОР 4,70 при 95% ДИ от 1,32 до 16,81; $p=0,0172$), индекс SYNTAX > 26,5 (ОР 4,5 при 95% ДИ от 1,45 до 13,69; $p=0,0090$), эндovasкулярное вмешательство на хронической окклюзии КА (ОР 3,21 при 95% ДИ от 1,10 до 9,33; $p=0,0326$). Прогностическая значимость для модели многофакторного риска: коэффициент хи-квадрат = 16,61; $p=0,0009$.

Обсуждение

Целью нашего исследования был поиск предикторов ССО и геморрагических осложнений у больных ИБС и ФП, принимающих МАТ после планового ЧКВ.

Пациенты, нуждающиеся в МАТ, отличаются высокой степенью коморбидности. Они имеют высокий риск развития инсульта, системных эмболий (CHA₂DS₂-VASc 5 [4; 6] баллов) и кровотечений (HAS-BLED 3 [3; 4] балла). У пациентов данной категории отмечено также большое количество сопутствующих заболеваний (индекс Charlson 7 [5; 9]). Наличие ИБС, требующей выполнения ЧКВ, ведет к повышению рисков, в том числе «КС». Медиана длительности наблюдения в нашем исследовании составила 12 [8,0; 12,0] мес. За это время ССО зарегистрированы у 16,4% пациентов. Медиана длительности приема ТАТ составила 61 [31; 153] день. Медиана длительности ТАТ до развития первого большого или клинически значимого кровотечения составила 31 [17; 150] день. Частота развития больших и клинически значимых кровотечений оказалась даже более высокой, чем частота развития ССО – 26,1%. За время наблюдения на фоне МАТ (в 86% случаев состоящей из 3 компонентов) наиболее часто регистрировались большие и клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения (из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта), что согласуется с данными крупных регистров и наших предыдущих исследований [2, 17–19].

В настоящее время специализированной шкалы для оценки риска кровотечений у больных, принимающих МАТ, не существует. Имеются различные шкалы оценки риска кровотечений у больных, перенесших ОКС и/или ЧКВ. Одна из последних – шкала PRECISE-DAPT – объединяет 5 клинико-лабораторных показателей (возраст,

клиренс креатинина, уровни гемоглобина и лейкоцитов, кровотечение в анамнезе) и создана с целью оптимизации длительности ДАТ. Шкала PRECISE-DAPT валидизирована на когортах больных, перенесших ЧКВ и участвовавших в исследовании PLATO, а также включенных в Бернский регистр [20].

Одним из преимуществ данной шкалы является оценка клиренса креатинина как непрерывной переменной, что позволяет учесть легкую и умеренную ХБП. Хорошо известно, что клиренс креатинина ассоциируется с развитием геморрагических осложнений [21–23]. Оценка функции почек особенно актуальна в случае применения ППОАК, учитывая наличие у них почечного пути выведения (у дабигатрана – 80%, у ривароксбана – 35%, у апикасбана – 25%). По данным небольших исследований, у пациентов с ФП, принимающих ДАТ и ТАТ, прогностическая значимость PRECISE-DAPT оказалась не хуже, чем шкалы HAS-BLED [24, 25], что согласуется с данными нашего исследования. По нашим данным, единственным независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений оказалась суммарная оценка по шкале PRECISE-DAPT >30 баллов.

Влияние уровня GDF-15 на смертность и частоту развития инсульта у больных ФП изучалось в исследованиях ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF-TIMI 48 [13, 14, 26, 27]. Обнаружена взаимосвязь повышения уровня GDF-15 с развитием ИИ и системных эмболий, а также с наличием тромба в ушке левого предсердия и удлинением времени лизиса эуглобулинового сгустка в плазме крови у пациентов с ФП [14, 27–29]. Однако прогностическая значимость GDF-15 в многофакторной модели, включившей еще два показателя – NT-проBNP и тропонин Т, с развитием инсульта не была продемонстрирована [14, 27]. У обследованных нами больных за период наблюдения констатировано всего 7 инсультов, поэтому мы не проводили отдельную оценку взаимосвязи GDF-15 с риском развития инсульта. Тем не менее нам удалось определить прогностическую значимость уровня GDF-15 >1191 пг/мл в отношении развития как всех ССО, так и исключительно «КС», что согласуется с данными [13] о прогностической значимости GDF-15, NT-проBNP и тропонина Т в отношении смертности у больных ФП, включенных в исследование ARISTOTLE и RE-LY, а также с данными о взаимосвязи цитокина GDF-15 с сердечно-сосудистой и общей смертностью у больных ИБС [15].

Еще одним показателем, обнаружившим свое прогностическое значение в отношении ССО, оказался уровень ИАП-1 более 13,2 ед/мл. Данные небольших исследований, а также ряд мета-анализов сообщают о взаимосвязи повышения уровня ИАП-1 в плазме с «КС», смертью, сахарным диабетом, ИИ и удлинением времени лизиса эу-

глобулинового сгустка в плазме у пациентов с ФП [30–34]. Мы предполагаем, что обнаруженная нами прогностическая значимость ИАП-1 в отношении ССО отражает имеющееся у наших пациентов «бремя» атеротромбоза.

Третьим независимым предиктором ССО, по нашим данным, оказался прием уменьшенной дозы ППОАК в составе МАТ. Как упоминалось ранее, наше исследование отражает клиническую практику Института кардиологии им. А. Л. Мясникова, поэтому выбор ППОАК и его дозы в составе МАТ осуществлял лечащий врач. По результатам нашего исследования, необоснованное назначение ППОАК в уменьшенной дозе, отмеченное в 50% случаев, наряду с биомаркерами оказалось независимым предиктором всех ССО.

Наши данные согласуются с результатами регистров и небольших исследований, показавших, что частота назначения «off label» уменьшенных доз ППОАК в клинической практике достигает 40% [35–43]. При этом на основании результатов исследований [35, 42–44], а также по нашим данным [1, 2], назначение «off label» уменьшенных доз ППОАК не только не повышает безопасность лечения, но и отрицательно влияет на эффективность терапии за счет повышения частоты развития тромботических осложнений. Очевидно, что причиной назначения уменьшенных доз ППОАК служат опасения врачей относительно возможных кровотечений, особенно на фоне приема МАТ.

Тем не менее риск кровотечений и ишемических осложнений у больных ФП взаимосвязан [45], и иллюстрацией тому является то, что назначение уменьшенных доз ППОАК достоверно связано с высоким риском развития ТЭО [1, 37, 40, 44]. Несоблюдение критериев выбора дозы в отсутствие контроля антикоагуляции, создаваемой ППОАК, представляет опасность поддержания антикоагулянта в крови на низком уровне [46]. Таким образом, применение уменьшенных доз ППОАК для профилактики кардиоэмболий в отсутствие необходимых для этого критериев не представляется оправданным.

Выбор правильной дозы ППОАК в составе МАТ долгое время являлся предметом дискуссии, и до 2019 г. эксперты различных сообществ рекомендовали в составе МАТ назначать ППОАК в уменьшенных дозах. И только в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. впервые указано на целесообразность назначения полной дозы ППОАК у больных ФП после ЧКВ [9].

По данным нашего исследования, медиана длительности ТАТ до первого большого/клинически значимого кровотечения составляла 31 день, что согласуется с мнением экспертов Европейского общества кардиологов об ограничении срока ТАТ 1 мес у большинства больных при приемлемом риске кровотечений [4, 6, 8]. При этом в европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому 2019 г. считается возможным ограничить

срок ТАТ до 1 нед в случае неосложненного ЧКВ при низком риске тромбоза стента [9]. При этом эффективность такого лечения больных с высоким риском тромботических (коронарных) осложнений вызывает сомнения. В исследовании AUGUSTUS в группе пациентов, принимающих АСК ≤ 6 дней после ЧКВ, отмечена отчетливая тенденция к повышению частоты «КС» [47]. Согласно экспертному мнению, не исключено, что разница могла быть более существенной при включении в исследование большего числа пациентов [48]. Исходя из изложенного, представляется крайне важным четко идентифицировать группу пациентов, имеющих высокий риск «КС». Экспертами обозначены многочисленные признаки высокого риска «КС» [7]. По нашим данным, три показателя определяют риск «КС» у больных ФП, подвергнутых плановому ЧКВ. Возможности воздействия на показатель, отражающий стресс-индуцированную активацию цитокина GDF-15, в настоящее время неизвестны. Два других предиктора (вмешательство на окклюзированной КА и индекс SYNTAX $>26,5$) отражают состояние коронарного русла больного и не свидетельствуют в пользу выполнения ЧКВ у пациентов с подобными характеристиками. Тем не менее в случае проведения ЧКВ таким больным оно должно быть одноэтапным, так как выполнение многоэтапных ЧКВ негативно влияет на прогноз ССО, в том числе за счет увеличения длительности ТАТ.

Ограничениями в нашей работе явились небольшое число наблюдений и конечная точка эффективности, объединяющая сердечно-сосудистую смерть, ИИ, венозные ТЭО, ОКС, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна.

Заключение

В условиях клинической практики пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство и нуждающиеся в многокомпонентной антитромботической терапии, характеризуются одновременно высокими рисками инсульта, кровотечений, большим количеством сопутствующей патологии. Половина (по нашим данным, 49,3%) подобных больных получают прямые пероральные антикоагулянты в составе многокомпонентной антитромботической терапии в необоснованно уменьшенных дозах. Медиана длительности трехкомпонентной антитромботической терапии (прямые пероральные антикоагулянты + ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) до первого большого или клинически значимого кровотечения составляет 31 день, а частота больших и клинически значимых (определяющих прогноз) кровотечений в течение года наблюдения составляет 26%, что превышает частоту связанных с тромбозом осложнений, равную 16%.

Установлено, что фактором, ассоциированным с риском кровотечения, является суммарная оценка по шкале PRECISE-DAPT >30 баллов. Выявлены три новых независимых предиктора сердечно-сосудистых осложнений: прием уменьшенной дозы прямых пероральных антикоагулянтов, уровень 15-го фактора роста и дифференцировки >1191 пг/мл и содержание ингибитора активатора плазминогена 1-го типа >13,2 ед/мл. Независимыми предикторами коронарных осложнений, объединивших потребность в незапланированной реваскуляризации

в связи с развитием острого коронарного синдрома и/или усугублением/возобновлением стенокардии, являются индекс SYNTAX >26,5, проведение чрескожного коронарного вмешательства на хронической окклюзии артерии и уровень 15-го фактора роста и дифференцировки >1191 пг/мл.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Samko A.N. Thrombotic and hemorrhagic complications in atrial fibrillation patients, undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):38–46. [Russian: Кривошеева Е.Н., Крочачева Е.С., Панченко Е.П., Самко А.Н. Тромботические и геморрагические осложнения у больных фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):38–46]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000297
2. Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Zemlyanskaya O.A., Samko A.N. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients as part of multicomponent antithrombotic therapy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;15(2):46–56. [Russian: Кривошеева Е.Н., Крочачева Е.С., Панченко Е.П., Землянская О.А. Самко А.Н. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов и варфарина у больных фибрилляцией предсердий в составе многокомпонентной антитромботической терапии. *Кардиологический вестник*. 2020;15(2):46–56]. DOI: 10.36396/MS.2020.81.60.007
3. van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy: Results From a Nationwide Danish Cohort Study. *Circulation*. 2019;139(6):775–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
5. Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Layovich L.Yu., Maikov E.B., Mironov N.Yu. et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019;4:4–85. [Russian: Голицын С.П., Панченко Е.П., Крочачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;4:4–85]
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
7. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
8. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*. 2019;21(2):192–3. DOI: 10.1093/eurpace/euy174
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
10. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective—2018 Update. *Circulation*. 2018;138(5):527–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722
11. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *European Heart Journal*. 2016;37(16):1325–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv491
12. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10035):2302–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8
13. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *European Heart Journal*. 2018;39(6):477–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx584
14. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312
15. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):140–51. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
16. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
17. Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, Wenaweser P, Stortecky S, Moschovitis A et al. Clinical Impact of Gastrointestinal Bleeding in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(5):e002053. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002053
18. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967
19. Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage

- frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). *Atherothrombosis*. 2017;1:145–62. [Russian: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017;1:145-62]. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-1-145-162
20. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* (London, England). 2017;389(10073):1025–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5
 21. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):625–35. DOI: 10.1056/NEJMoal1105594
 22. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM et al. A Prospective Study of Estimated Glomerular Filtration Rate and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2014;145(6):1370–82. DOI: 10.1378/chest.13-2103
 23. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, Fosbøl EL, Staerk L, Carlson N et al. Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(11):2707–13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014422
 24. Yoshida R, Ishii H, Morishima I, Tanaka A, Morita Y, Takagi K et al. Performance of HAS-BLED, ORBIT, PRECISE-DAPT, and PARIS risk score for predicting long-term bleeding events in patients taking an oral anticoagulant undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology*. 2019;73(6):479–87. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.10.013
 25. Choi SY, Kim MH, Lee KM, Jang CH, Choi JY. P4791 Performance of the HAS-BLED, ATRIA, and PRECISE-DAPT Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Antiplatelet Agents or Oral Anticoagulants. *European Heart Journal*. 2019;40(Suppl 1):ehz745.1167. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz745.1167
 26. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
 27. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016;37(20):1582–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054
 28. Hu XF, Zhan R, Xu S, Wang J, Wu J, Liu X et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2018;41(1):34–8. DOI: 10.1002/clc.22844
 29. Matusik PT, Malecka B, Lelakowski J, Undas A. Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(4):426–34. DOI: 10.1007/s00392-019-01522-x
 30. Corban MT, Prasad A, Nesbitt L, Loeffler D, Herrmann J, Lerman LO et al. Local Production of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in the Coronary Circulation Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Humans. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(15):e009881. DOI: 10.1161/JAHA.118.009881
 31. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal*. 2018;16(1):12. DOI: 10.1186/s12959-018-0166-4
 32. Jung RG, Simard T, Di Santo P, Labinaz A, Moreland R, Duchez A-C et al. Performance of plasminogen activator inhibitor-1 as a biomarker in patients undergoing coronary angiography: Analytical and biological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019;16(5):478–82. DOI: 10.1177/1479164119845123
 33. Drabik L, Konieczynska M, Undas A. Clot Lysis Time Predicts Stroke During Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(1):119–26. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.08.001
 34. Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M et al. Association of Inflammatory and Hemostatic Markers With Stroke and Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(3):278–86. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.002
 35. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(4):e007633. DOI: 10.1161/JAHA.117.007633
 36. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *EP Europace*. 2018;20(10):1577–83. DOI: 10.1093/europace/eux316
 37. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kuronuma K, Oiwa K et al. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33(4):289–96. DOI: 10.1016/j.joa.2016.11.003
 38. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, Ozenne B, Bonde AN, Lamberts M et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 2018;283(1):45–55. DOI: 10.1111/joim.12683
 39. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *The American Journal of Medicine*. 2016;129(11):1198–204. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.05.041
 40. Shrestha S, Baser O, Kwong WJ. Effect of Renal Function on Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Direct Oral Anticoagulants Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;52(2):147–53. DOI: 10.1177/1060028017728295
 41. Lavoie K, Turgeon M-H, Brais C, Laroche J, Blais L, Farand P et al. Inappropriate dosing of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2016;9(4):1478. DOI: 10.4022/jafib.1478
 42. Ikeda T, Ogawa S, Kitazono T, Nakagawara J, Minematsu K, Miyamoto S et al. Outcomes associated with under-dosing of rivaroxaban for management of non-valvular atrial fibrillation in real-world Japanese clinical settings. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019;48(4):653–60. DOI: 10.1007/s11239-019-01934-6
 43. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Batat E, Avnery O et al. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(7):847–855.e3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.01.025
 44. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Silvestrelli G, Seiffge DJ, Engelter S et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention: The RENo Study. *Stroke*. 2019;50(8):2168–74. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025350
 45. Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S, Schoos MM, Theodoropoulos KN, Meelu OA et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(1):37–42. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.033
 46. Hirsh Raccach B, Rottenstreich A, Zacks N, Matok I, Danenberg HD, Polak A et al. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing and its relation to drug levels in atrial fibrillation patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019;47(4):550–7. DOI: 10.1007/s11239-019-01815-y
 47. Lopes RD, Hong H, Alexander JH. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: finding the sweet spot. *European Heart Journal*. 2019;40(46):3768–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz823
 48. Mehta SR. Refining Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes or PCI. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1580–1. DOI: 10.1056/NEJMe1902214