

# Уровень фактора X свертывания и риски развития нежелательных реакций при терапии ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Е.К. Кочеткова<sup>1✉</sup>, kochetkovahelen@yandex.ru, А.А. Астаповский<sup>1</sup>, Н.П. Кулагина<sup>2</sup>, В.Н. Дроздов<sup>1</sup>, Г.Г. Мелконян<sup>2,4</sup>, С.Ю. Сереброва<sup>1,3</sup>, Е.В. Ших<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Госпиталь для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4

<sup>3</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

<sup>4</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

**Введение.** Ингибиторы Ха-фактора имеют важное значение для пациентов с фибрилляцией предсердий, снижая риск инсульта. Однако уровень непосредственно X фактора в крови у таких пациентов изучен недостаточно.

**Цель.** Оценить влияние уровня X фактора свертывания крови на риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, принимающих апиксабан и ривароксабан.

**Материалы и методы.** Исследование включало 102 пациента с фибрилляцией предсердий, принимавших ингибиторы Ха (иХа): 56 – ривароксабан, 46 – апиксабан. Регистрировались нежелательные лекарственные реакции в медицинской документации за время приема препарата. Концентрация X фактора определялась методом фотоколориметрии при помощи реактивов для определения концентрации X фактора – AssaySense Human Factor X (FX) Chromogenic Activity Assay Kit (AssayPro, США).

**Результаты.** У пациентов, получавших апиксабан, в 32,6% случаев концентрация X фактора была ниже, а у 43,5% пациентов – выше референтных значений. У пациентов, получавших ривароксабан, эти показатели составляли 26,8 и 51,8% соответственно. Всего, по данным медицинской документации, зарегистрировано 37 (36,2%) нежелательных реакций у 29 (28,4%) пациентов, в т. ч. 23 (41,1%) НЛР у 19 (33,9%) пациентов, принимавших ривароксабан, и 14 (30,4%) НЛР у 10 (21,7%) пациентов, принимавших апиксабан. Уровень X фактора статистически значимо был связан с риском инсульта (AUC ROC = 0,720, p = 0,05) и малого кровотечения (AUC ROC = 0,735, p = 0,003): повышение уровня более 12,6 мкк/мл увеличивало риск инсульта (1,9–74,3; ДИ 95%, p = 0,034) в 9,4 раза, а уменьшение до менее 10,5 мкк/мл увеличивало риск кровотечения в 3,2 раза (1,2–8,7; ДИ 95%, p = 0,021).

**Выводы.** Уровень X фактора у пациентов с фибрилляцией предсердий имеет широкий диапазон колебаний. Снижение или превышение им референтных значений может влиять на риск развития малых кровотечений или инсульта соответственно.

**Ключевые слова:** ПОАК, риск, инсульт, кровотечения, ингибиторы Ха-фактора, осложнения

**Для цитирования:** Кочеткова ЕК, Астаповский АА, Кулагина НП, Дроздов ВН, Мелконян ГГ, Сереброва СЮ, Ших ЕВ. Уровень фактора X свертывания и риски развития нежелательных реакций при терапии ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет.* 2024;18(13):16–22. <https://doi.org/10.21518/ms2024-312>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The level of factor X coagulation and the risk of adverse reactions during treatment with rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation

Elena K. Kochetkova<sup>1✉</sup>, kochetkovahelen@yandex.ru, Alexandr A. Astapovskii<sup>1</sup>, Natalya P. Kulagina<sup>2</sup>, Vladimir N. Drozdov<sup>1</sup>, George G. Melkonyan<sup>2,4</sup>, Svetlana Yu. Serebrova<sup>1,3</sup>, Evgenia V. Shikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Hospital for War Veterans No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia

<sup>3</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Xa factor inhibitors are a significant treatment option for patients with atrial fibrillation, as they assist in reducing the risk of stroke. However, there has not been enough research into the levels of X-factor in these patients.

**Aim.** To assess the impact of blood clotting factor X on the risk of adverse drug events (ADEs) in patients receiving apixaban or rivaroxaban treatment.

**Materials and methods.** The study involved 102 patients with atrial fibrillation who were administered Xa inhibitors: 56 received rivaroxaban and 46 received apixaban. Adverse drug reactions were documented, which were noted in the patient's medical records during drug administration. The concentration of the X factor was measured using photocolorimetry with reagents designed to determine the concentration of the factor X – AssaySense Human Factor X (FX) Chromogenic Activity Assay Kit (AssayPro, USA).

**Results.** In patients receiving apixaban therapy, the X factor concentration was lower in 32.6% of cases and in 43.5% of patients, it was higher than the reference value. In contrast, in patients receiving rivaroxaban therapy, these indicators were lower in 26.8% of cases and higher in 51.8% of patients. Overall, according to the medical records, there were 37 adverse reactions in 29 patients, including 23 (41.1%) ADEs in 19 patients (33.9%) receiving rivaroxaban and 14 (30.4%) ADEs in 10 patients (21.7%) taking apixaban. The level of X factor was statistically significantly associated with the risk of stroke, with an AUC ROC of 0.720 and p-value of 0.05, and with minor bleeding, with an AUC ROC of 0.735 and p-value 0.003. An increase in the X factor level above 12.6 µg/mL increased the risk of stroke by 9.4-fold (95% CI: 1.9–74.3, p = 0.034), while a decrease below 10.5 µg/mL increased the risk of bleeding by 3.2-fold (95% CI: 1.2–8.7, p = 0.021).

**Conclusion.** The level of the X factor in individuals with atrial fibrillation exhibits a wide range of variability. Deviations from the reference values, either below or above, can significantly impact the risk of experiencing minor bleeding or suffering a stroke, respectively.

**Keywords:** DOAC, risk, stroke, bleeding, factor Xa inhibitors, complications

**For citation:** Kochetkova EK, Astapovskii AA, Kulagina NP, Drozdov VN, Melkonyan GG, Serebrova SYu, Shikh EV. The level of factor X coagulation and the risk of adverse reactions during treatment with rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-312>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Терапия прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) для пациентов, принимающих их в связи с фибрилляцией предсердий (ФП), является критически важной для сохранения качества жизни, поскольку она значимо снижает риски инсульта. Относительный риск тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК и антагонист витамина К, составляет 0,81 (95% ДИ: 0,73–0,91; p < 0,001) [1].

При анализе данных Медицинского центра Университета Питтсбурга за 8 лет наблюдения ПОАК снижали риск инсульта на 23–25% по сравнению с варфарином [2, 3]. Согласно отечественному регистру, составленному на базе ФГБНУ НЦН и ГКБ им. В.В. Виноградова с 2014 по 2018 г., включавшему 200 пациентов, повторный инсульт даже на фоне ПОАК наблюдался у 27,5% пациентов, при этом частота кардиогенных эмболий возросла с 36,4% при первичном до 70,7% при повторном событии [4]. В одном из последних исследований, где эффективность ПОАК сравнивали не с варфарином, а с отсутствием терапии, включавшем пациентов старше 80 лет, риск повторного ишемического инсульта на фоне терапии ПОАК составил 3,71% в год, а без нее – 4,69% в год, относительный риск 0,79 (95% 0,67–0,93). Таким образом, ПОАК на 21% снижали риск повторного инсульта [5]. В исследовании, включавшем 1 163 пациента с первичным инсультом на фоне терапии антикоагулянтами, скорректированный риск повторного ишемического инсульта через 1 год составил 6,8% (95% ДИ 4,6–8,9%). Стоит учитывать, что исследование проводилось на основании индивидуальных данных

участников 5 ключевых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) антитромботической терапии при фибрилляции предсердий, а значит, может иметь более высокие показатели приверженности [6]. Приблизненные к этим значения получились у Yiu Ming Bonaventure et al., частота повторных ишемических инсультов составила 8,7% при продолжении прежней терапии ПОАК [7]. При наблюдении участников программы Medicare (США) частота тромбоэмболических событий у пациентов с инсультом в анамнезе, получавших ривароксабан, составила 9,69%, апиксабан – 6,48% [8]. Таким образом, несмотря на антикоагулянтную терапию, риски повторного ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений все равно оставались высокими.

Одной из основных точек приложения действия ПОАК является X фактор – один из кофакторов, катализирующих превращение протромбина в тромбин, практически завершающего этапа коагуляционного гемостаза. В различных клинических исследованиях, даже если была показана связь повышения уровня этого фактора в крови с риском инфаркта или венозного тромбоза, при расчете скорректированных показателей данная связь не подтверждалась [9, 10]. Стоит обратить внимание, что подобные исследования немногочисленны и на данный момент рутинная оценка уровня данного фактора не рекомендована, поскольку это не независимый фактор риска. К тому же исследования не проводились у лиц с заведомо повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Так, в первые 6 мес. после постановки диагноза отношение рисков возникновения венозной тромбоэмболии составляет 3,69 (95% ДИ 1,65–8,27) [11, 12].

Крайне редко возникает генетическая мутация, при которой уровень X фактора в крови снижается: если говорить о внешних факторах, приводящих к его дефициту, больше всего данных про амилоидоз [13–17]. Практически во всех исследованиях используются различные методики и единицы измерения X фактора. Тем не менее описываются как минимальные, так и крупные геморрагические осложнения на фоне данной патологии, т.к. тормозится процесс преобразования протромбина в тромбин.

**Цель** исследования – оценить влияние уровня X фактора свертывания на риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, принимающих аликсабан и ривароксабан.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательное проспективное исследование было включено 102 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших ингибиторы фактора Ха (иХа): 56 человек принимали ривароксабан и 46 аликсабан. Пациенты, подписавшие информированное добровольное согласие и включенные в исследование, наблюдались амбулаторно, имели показания к терапии ПОАК в связи с диагнозом «фибрилляция предсердий» и CHADS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  баллов, получали антикоагулянтную терапию более 6 мес. К критериям исключения относились отказ пациента и хирургическое вмешательство. Клиническая характеристика больных представлена в *табл. 1*, статистически значимых различий по основным клиническим и антропометрическим характеристикам между больными, принимавшими аликсабан и ривароксабан, не было.

Концентрация X фактора определялась методом фотокolorиметрии на автоматическом анализаторе Chem Well 2900 (производство США) при помощи реактивов для определения концентрации X фактора – AssaySense Human Factor X (FX) Chromogenic Activity Assay Kit (AssayPro, США). Референтный интервал концентраций X фактора был рассчитан на основании его исследования в плазме крови 30 здоровых добровольцев (17 мужчин и 13 женщин; средний возраст  $28,4 \pm 2,9$  лет) и составлял от 10,7 до 11,7 мкг/мл.

Учитывались нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные в медицинской документации за время приема препаратов, которые связаны с приемом иХа: связанные с нарушением коагуляционного звена гемостаза – малые кровотечения (микрогематурия, кровоточивость десен, спонтанное появление гематом, носовые кровотечения), железодефицитная анемия (ЖДА) вследствие микрокровопотери, ОНМК по геморрагическому типу и/или тромботические осложнения, развившиеся несмотря на лечение иХа (ОНМК по ишемическому типу, тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), острый инфаркт миокарда (ОИМ)).

Исследование проводилось согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правилам надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Минздрава

- **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов
- **Table 1.** Clinical characteristics of patients

Показатель	иХа	
	аликсабан (n = 46)	ривароксабан (n = 56)
Средний возраст больных M( $\sigma$ ), лет	77,7 (9,4)	78,2 (8,1)
Мужчины/женщины	21 (46%)/ 25 (54%)	29 (52%)/ 27 (48%)
Длительность приема [Mo (мин-макс.)], мес.	26 (6–33)	28 (6–34)
Суточная доза препарата:		
5 мг	28 (61%)	-
10 мг	18 (39%)	9 (16%)
15 мг	-	26 (46%)
20 мг	-	21 (38%)
Форма фибрилляции предсердий:		
• пароксизмальная	21 (45,7%)	21 (37,5%)
• постоянная	25 (54,3%)	35 (44,6%)
Сопутствующие и фоновые заболевания:		
Постинфарктный кардиосклероз	6 (13,0%)	3 (5,0%)
Стенокардия напряжения	7 (15,0%)	5 (9,0%)
Последствия ОНМК	7 (15%)	4 (7,0%)
Артериальная гипертензия	43 (93,0%)	53 (95,0%)
Хроническая сердечная недостаточность	34 (74,0%)	42 (75,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	13 (28,0%)	17 (30%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (9,0%)	3 (5,0%)
Бронхиальная астма	1 (2,0%)	-

РФ от 01.04.2016 г. 200н, и было одобрено ЛЭК при ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, протокол №01-20 от 22.01.2020 г.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8.1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов, получавших аликсабан, концентрация X фактора в крови значительно колебалась от 2,4 до 19,8 мкг/мл. Медиана значений составляла 11,5 (9,9–13,4; ДИ 95%) мкг/мл. У 15 (32,6%; 19,5–48,0%, ДИ 95%,  $p < 0,0001$ ) пациентов, получавших аликсабан, концентрация X фактора в плазме крови была ниже, а у 20 (43,5%; 28,9–58,9%, ДИ 95%,  $p < 0,0001$ ) – выше референтных значений. У пациентов, получавших ривароксабан, значения X фактора в плазме крови колебались от 4,7 до 20,8 мкг/мл, медиана уровня X фактора в плазме крови составляла 11,6 (10,9–13,8; ДИ 95%) мкг/мл. У пациентов, получавших ривароксабан, у 15 (26,8%; ДИ 95% 15,8–40,2,  $p < 0,0001$ ) значения X фактора были ниже, а у 29 (51,8%; ДИ 95% 38,0–65,3,  $p < 0,0001$ ) пациентов выше референтных значений.

- **Таблица 2.** Нежелательные реакции у пациентов, принимавших аписабан и ривароксабан
- **Table 2.** Adverse reactions in patients taking apixaban and rivaroxaban

Нежелательные реакции	У пациентов, принимавших ривароксабан (n = 56)		У пациентов, принимавших аписабан (n = 46)	
	Кол-во больных	% (ДИ 95%)	Кол-во больных	% (ДИ 95%)
ОНМК • по ишемическому типу • по геморрагическому типу	6 0	10,7 (4,0–21,9) *	1 0	2,17 (0,05–11,5)
Острый инфаркт миокарда	1	1,7 (0,04–9,4)	-	-
Тромбоз глубоких вен н/к	3	5,4 (1,1–14,9)	2	4,35 (0,5–14,8)
Кровотечение малое	9	16,1 (7,6–28,4) *	8	17,3 (7,8–31,3) *
ЖДА	4	7,14 (2,0–17,3)	3	6,52 (1,36–17,9)
Всего НЛР	23	41,1 (28,1–55,0) *	14	30,4 (17,7–45,7) *
Количество больных с НЛР	19	33,9 (21,8–47,8) *	10	21,7 (10,9–36,3) *

\* Достоверность распределения по критерию z,  $p \leq 0,05$ .

Всего, по данным медицинской документации, зарегистрировано 37 (36,2%) нежелательных лекарственных реакций у 29 (28,4%) пациентов, в т.ч. 23 (41,1%) НЛР у 19 (33,9%) больных, принимавших ривароксабан, и 14 (30,4%) НЛР у 10 (21,7%) пациентов, принимавших аписабан. В *табл. 2* приведены нежелательные явления в зависимости от принимаемых препаратов.

Чаще всего и статистически значимо у пациентов отмечались малые кровотечения. Они встречались у 16,1% пациентов, принимавших ривароксабан, и у 17,3% пациентов, принимавших аписабан. У 7 (14%) пациентов, принимавших ривароксабан, и у 3 (6,52%) – аписабан на фоне малых кровотечений развилась ЖДА. У 6 (10,7%) пациентов, принимавших ривароксабан, несмотря на прием иХа, развился ОНМК, у 1 пациента – острый инфаркт миокарда и у 3 (5,4%) пациентов развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей. У пациентов, принимавших аписабан, тромботические осложнения отмечались только у 3 больных: 1 больной – ОНМК и у 2 больных ТГВ. Статистически значимой разницы по частоте развития отдельных НЛР у больных, принимавших аписабан и ривароксабан, не отмечалось.

У пациентов, получавших аписабан в суточной дозе 5 мг, НЛР отмечались у 5 (18%) человек, а в дозе 10 мг/сут – у 5 (28%), разница значений была статистически незначима. У пациентов, принимавших ривароксабан 10 мг/сут, частота НЛР составляла 3 (33%), 15 мг/сут – 6 (23%), 20 мг/сут – 10 (48%), разница значений была статистически незначима.

Был проанализирован уровень X фактора у пациентов с НЛР (*табл. 3*).

Практически у всех пациентов с ОНМК по ишемическому типу отмечалось повышение X фактора выше референтных значений и его значения составляли в среднем 16,8 мкг/мл, в то время как уровень X фактора у пациентов с малыми кровотечениями был ниже референтных значений у 11 (65%) пациентов, у 1 – выше референтных значений, а у остальных 5 (29%) оставался в референтных пределах и в среднем в группе составлял 9,6 мкг/мл.

Для установления зависимости между уровнем X фактора и риска НЛР был проведен ROC-анализ. Отмечалась

● **Таблица 3.** Уровень X фактора (мкг/мл) у пациентов с нежелательными реакциями на фоне приема аписабана и ривароксабана

● **Table 3.** The level of X factor (mcg/ml) in patients with adverse reactions while taking apixaban and rivaroxaban

Нежелательные реакции	Кол-во пациентов	Мин.-макс.	Мо (ДИ 95%)
ОНМК по ишемическому типу	7	13,3–20,8	16,8 (13,3–20,5)
Острый инфаркт миокарда	1	-	13,3
Тромбоз глубоких вен н/к	5	11,5–17,4	14,1 (12,4–16,5)
Кровотечение малое	17	2,7–15,3	9,6 (5,8–11,6) *
ЖДА	7	10,8–16,3	13,3 (11,1–15,3)

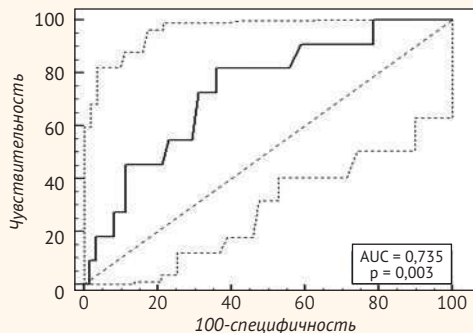
\* Достоверность разницы уровня X фактора у пациентов с малыми кровотечениями по сравнению с пациентами с ОНМК,  $p \leq 0,05$  по критерию Манна – Уитни.

статистически значимая взаимосвязь между уровнем X фактора и развитием ОНМК по ишемическому типу,  $AUC_{ROC} = 0,720$  (0,601–0,819; ДИ 95%),  $p = 0,05$ . Повышение уровня X фактора выше 12,6 мкг/мл с чувствительностью 83,3% и специфичностью 63,6% увеличивало вероятность развития ОНМК по ишемическому типу, даже несмотря на прием ингибиторов Ха-фактора. Также достоверная взаимосвязь отмечалась между риском малого кровотечения и уровнем X фактора:  $AUC_{ROC} = 0,735$  (0,618–0,833; ДИ 95%),  $p = 0,003$  – кривая такой ROC-зависимости приведена на *рисунке*. Снижение X фактора ниже 10,7 мкг/мл с чувствительностью 72,7% и специфичностью 68,8% приводило к увеличению риска развития малого кровотечения у больных ФП, принимающих иХа. Для таких нежелательных реакций, как тромбоз глубоких вен и ЖДА, статистически значимой ROC-зависимости не отмечалось:  $AUC_{ROC}$  составляла 0,647;  $p = 0,33$  и 0,623;  $p = 0,43$  соответственно.

На основании полученных данных был рассчитан относительный риск развития ОНМК по ишемическому типу и малого кровотечения в зависимости от уровня X фактора. Повышение уровня X фактора более 12,6 мкг/мл

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

● **Figure.** ROC curve of dependence of the development of minor bleeding on the level of X factor (n = 102)



увеличивает риск ОНМК по ишемическому типу в 9,4 (1,9–74,3; ДИ 95%,  $p = 0,034$ ) раза, а снижение уровня X фактора менее 10,5 мкг/мл увеличивало риск развития малого кровотечения в 3,2 (1,2–8,7; ДИ 95%,  $p = 0,021$ ) раза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В одном из ранних исследований *in vitro* иммунохимическим методом были получены концентрации X фактора 7,09–16,69 мкг/мл [18]. K.J. Clemetson в книге «New Comprehensive Biochemistry» указывает нормальную концентрацию X фактора как 6–8 мкг/мл [19]. M. Brown в своей работе 2013 г. приводит нормальный уровень X фактора как 5–10 мкг/мл [20]. По нашим данным, в группе здоровых добровольцев уровни составили от 8,6 до 12,6 мкг/мл с 95%-ным доверительным интервалом от среднего от 10,8 до 11,6. Средние концентрации X фактора у пациентов, принимавших иХа или имевших ИБС, статистически значимо не отличаются ни от полученных нами, ни от указанных ранее в тексте. Учитывая отклонение преимущественно в сторону увеличения концентрации фактора, вероятно, у этих групп риск тромбоза преобладает над риском кровотечения, т.к. в него вовлекаются и иные звенья гемостаза.

В нашем исследовании частота малых кровотечений согласуется с литературными данными. Исследование NO-AC-TURK, включавшее 1 807 пациентов, показало, что 9,4% из них имели малые кровотечения [21, 22]. Ривароксабан

и аписабан, по данным многочисленных исследований, имеют сравнимые профили эффективности, потому разница в рисках возникновения ишемического инсульта могла возникнуть из-за небольшого числа случаев [23–25].

В то время как в работе G. Тогтоен было показано, что повышение концентрации X фактора до 30 уменьшает время свертывания, но оно остается в референтных значениях, а значит, и риск тромботических осложнений не должен повышаться, в нашей работе получилось, что может увеличиваться риск инсульта [26]. Из значимых различий между исследованиями обнаруживается то, что в первом забор крови проводился у здоровых добровольцев, а повышение фактора свертывания было смоделировано в лаборатории. Вместе с тем в нашей работе пациенты имеют исходно сопутствующую патологию, приводящую к изменениям в системе гемостаза. Кроме того, уровень X фактора не является единственным компонентом гемостаза, и иные параметры, например жесткость сосудистой стенки вследствие атеросклеротического поражения или воспаления, также могут влиять на результаты [27–30]. Учитывая небольшой объем выборки и возможную вариабельность методики определения уровня X фактора в крови, требуются дальнейшие исследования.

В доступной нам литературе отсутствуют данные об уровне X фактора у пациентов с тромботическими осложнениями или кровотечениями в абсолютных единицах или же единицах, доступных для сравнения с полученными нами.

## ВЫВОДЫ

У пациентов с фибрилляцией предсердий уровень X фактора в плазме крови подтвержден широкими колебаниями и может снижаться ниже референтных значений или значительно превышать их верхний предел. Снижение уровня X фактора у пациентов, принимающих иХа, может являться одним из факторов риска развития малых кровотечений при их приеме. Повышение X фактора выше референтных значений у пациентов, принимающих иХа, может приводить к снижению эффективности анти тромботической терапии и повышению риска ОНМК по ишемическому типу, несмотря на их прием.



Поступила / Received 08.04.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2024  
Принята в печать / Accepted 25.06.2024

## Список литературы / References

- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- Barakat AF, Jain S, Masri A, Alkukhun L, Senussi M, Sezer A et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Across Different Body Mass Index Categories. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(5):649–658. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.002>.
- Lip GYH, Noxon V, Kang A, Luo X, Atreya N, Han S et al. Effectiveness and safety in non-valvular atrial fibrillation patients switching from warfarin to direct oral anticoagulants in US healthcare claims. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57(6):1092–1102. <https://doi.org/10.1007/s11239-024-02976-1>.
- Гераскина ЛА, Алиева ММ, Фоякин АВ, Максимова МЮ, Гарабова НИ, Буржунова МГ. Повторный ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: частота, гетерогенность, профилактика. *Атеротромбоз*. 2020;(2):7–16. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-7-16>.
- Geraskina LA, Alieva MM, Fonyakin AV, Maximova MYu, Garabova NI, Burzhunova MG. Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention. *Atherothrombosis*. 2020;(2):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-7-16>.
- Chao TF, Chan YH, Chiang CE, Tuan TC, Liao JN, Chen TJ et al. Stroke prevention with direct oral anticoagulants in high-risk elderly atrial fibrillation patients at increased bleeding risk. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(7):730–738. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab076>.
- Benz AP, Hohnloser SH, Eikelboom JW, Carnicelli AP, Giugliano RP, Granger CB et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation and ischemic stroke while on oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2023;44(20):1807–1814. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad200>.
- Ip YMB, Lau KK, Ko H, Lau L, Yao A, Wong GLH et al. Association of Alternative Anticoagulation Strategies and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke While Taking a Direct Oral Anticoagulant. *Neurology*. 2023;101(4):E358–E369. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207422>.

8. Yang L, Brooks MM, Glynn NW, Zhang Y, Saba S, Hernandez I. Real-World Direct Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Medicare Beneficiaries With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2020;126:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.034>.
9. Redondo M, Watzke HH, Stucki B, Sulzer I, Demarmels Biasutti F, Binder BR et al. Coagulation Factors II, V, VII, and X, Prothrombin Gene 20210G→A Transition, and Factor V Leiden in Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):1020–1025. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.4.1020>.
10. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000;342(10):696–701. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421004>.
11. Chandler WL, Rodgers GM, Sprouse JT, Thompson AR. Elevated Hemostatic Factor Levels as Potential Risk Factors for Thrombosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(11):1405–1414. <https://doi.org/10.5858/2002-126-1405-EHFLAP>.
12. Pastori D, Gazzaniga G, Farcomeni A, Bucci T, Menichelli D, Franchino G et al. Venous Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 4,170,027 Patients. *JACC Adv.* 2023;2(7):100555. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100555>.
13. Tan JL, Loh KP, Fortuna D, Ghanie A. Anticoagulation in atrial fibrillation with factor X deficiency-A management dilemma. *Clin Case Rep.* 2018;6(9):1781–1785. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1731>.
14. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Rev.* 2002;16(2):97–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12127953>.
15. Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, Quillen K, Skinner M, Wright DG et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood.* 2001;97(6):1885–1887. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.6.1885>.
16. Henson K, Files JC, Morrison FS. Transient acquired factor X deficiency: report of the use of activated clotting concentrate to control a life-threatening hemorrhage. *Am J Med.* 1989;87(5):583–585. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(89\)80618-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(89)80618-7).
17. Broze GJr. An acquired, calcium-dependent, factor X inhibitor. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;52(2-3):116–120. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2013.09.001>.
18. Fair DS, Plow EF, Edgington TS. Combined functional and immunochemical analysis of normal and abnormal human factor X. *J Clin Invest.* 1979;64(4):884–894. <https://doi.org/10.1172/JCI109554>.
19. Clemetson KJ. Chapter 9 Blood glycoproteins. In: Montreuil J, Vliegenthart JFG, Schachter H (eds). *Glycoproteins II*. 1<sup>st</sup> ed. Elsevier Science; 1997. Vol. 29, pp. 173–201. Available at: <https://shop.elsevier.com/books/glycoproteins-ii/montreuil/978-0-444-82393-9>.
20. Brown, MA, Stenberg LM, Stenflo J. *Coagulation Factor Xa. Handbook of Proteolytic Enzymes.* 2013;3:2908–2915. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-382219-2.00642-6>.
21. Gedikli O, Altay S, Unlu S, Cakmak HA, Askin L, Yanik A et al. Real-life data of major and minor bleeding events with direct oral anticoagulants in the one-year follow-up period: The NOAC-TURK study. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(3):196–204. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.57635>.
22. Altay S, Yıldırım Ö, Çakmak HA, Lütfü Aşkın, Ümit Yaşar Sinan, Feyzullah Beşli et al. New oral anticoagulants-TURKEY (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(5):353–361. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.7472>.
23. Hammersley D, Signy M. Navigating the choice of oral anticoagulation therapy for atrial fibrillation in the NOAC era. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017;8(12):165–176. <https://doi.org/10.1177/2040622317720106>.
24. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kuronuma K, Oiwa K et al. Three-Year Clinical Outcomes Associated With Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulant Use Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation – Findings From the SAKURA AF Registry. *Circ J.* 2018;82(10):2500–2509. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0535>.
25. Carbone A, Bottino R, D'Andrea A, Russo V. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Special Populations: Beyond the Clinical Trials. *Biomedicines.* 2023;11(1):131. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010131>.
26. Tormoen GW, Khader A, Gruber A, McCarty OJT. Physiological levels of blood coagulation factors IX and X control coagulation kinetics in an in vitro model of circulating tissue factor. *Phys Bio.* 2013;10(3). <https://doi.org/10.1088/1478-3975/10/3/036003>.
27. Hooglugt A, Klatt O, Huveneers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(6):353–363. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000852>.
28. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(9):666–682. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>.
29. Oikonomou E, Leopoulou M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Siasos G, Latsios G et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: Clinical and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020;309:16–26. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.027>.
30. Acampa M, Camarri S, Lazzarini PE, Guideri F, Tassi R, Valenti R et al. Increased arterial stiffness is an independent risk factor for hemorrhagic transformation in ischemic stroke undergoing thrombolysis. *Int J Cardiol.* 2017;243:466–470. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.129>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших  
 Концепция и дизайн исследования – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина, В.Н. Дроздов  
 Написание текста – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, В.Н. Дроздов  
 Сбор и обработка материала – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина, Г.Г. Мелконян  
 Обзор литературы – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, В.Н. Дроздов  
 Анализ материала – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина, В.Н. Дроздов, Г.Г. Мелконян, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших  
 Статистическая обработка – В.Н. Дроздов, Г.Г. Мелконян, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших  
 Редактирование – В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Кочеткова, А.А. Астаповский, Н.П. Кулагина, В.Н. Дроздов, Г.Г. Мелконян, С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших

### Contribution of authors:

Concept of the article – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Vladimir N. Drozdov  
 Study concept and design – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Natalya P. Kulagina, Vladimir N. Drozdov  
 Text development – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Vladimir N. Drozdov  
 Collection and processing of material – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Natalya P. Kulagina, George G. Melkonyan  
 Literature review – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Vladimir N. Drozdov  
 Material analysis – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Natalya P. Kulagina, Vladimir N. Drozdov, George G. Melkonyan, Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh  
 Statistical processing – Vladimir N. Drozdov, George G. Melkonyan, Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh  
 Editing – Vladimir N. Drozdov, Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh  
 Approval of the final version of the article – Elena K. Kochetkova, Alexandr A. Astapovskii, Natalya P. Kulagina, Vladimir N. Drozdov, George G. Melkonyan, Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh

### Информация об авторах:

Кочеткова Елена Константиновна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0424-2352>; [kochetkovahelen@yandex.ru](mailto:kochetkovahelen@yandex.ru)

**Астаповский Александр Алексеевич**, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>; [a.astapovskii@gmail.com](mailto:a.astapovskii@gmail.com)

**Кулагина Наталья Петровна**, заведующая 1-м кардиологическим отделением, Госпиталь для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4, <https://orcid.org/0009-0007-2410-2457>; [scorpio66@mail.ru](mailto:scorpio66@mail.ru)

**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; [vndrozdv@yandex.ru](mailto:vndrozdv@yandex.ru)

**Мелконян Георгий Геннадьевич**, д.м.н., профессор кафедры хирургии дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; главный врач Госпиталя для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7234-4185>; [melkonyan\\_g\\_g@staff.sechenov.ru](mailto:melkonyan_g_g@staff.sechenov.ru)

**Сереброва Светлана Юрьевна**, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

#### *Information about the authors:*

**Elena K. Kochetkova**, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0424-2352>; [kochetkovahelen@yandex.ru](mailto:kochetkovahelen@yandex.ru)

**Alexandr A. Astapovskii**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>; [a.astapovskii@gmail.com](mailto:a.astapovskii@gmail.com)

**Natalya P. Kulagina**, Head of the 1<sup>st</sup> Cardiology Department, Hospital for War Veterans No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-2410-2457>; [scorpio66@mail.ru](mailto:scorpio66@mail.ru)

**Vladimir N. Drozdov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>; [vndrozdv@yandex.ru](mailto:vndrozdv@yandex.ru)

**George G. Melkonyan**, Dr. Sci. (Med.), Chief Doctor, Hospital for War Veterans No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia; Professor of the Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7234-4185>; [melkonyan\\_g\\_g@staff.sechenov.ru](mailto:melkonyan_g_g@staff.sechenov.ru)

**Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; [svetaserebrova@mail.ru](mailto:svetaserebrova@mail.ru)

**Evgenia V. Shikh**, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)