

10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки

О.Д. Остроумова^{✉1}, В.Н. Буторов¹, Е.В. Миронова², Н.М. Долдо²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

Аннотация

В 2021 г. мировое кардиологическое сообщество отмечает юбилей одного из величайших исследований в клинической медицине – исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE). В исследовании показано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий применение апиксабана было более эффективным, чем применение варфарина в профилактике инсульта или системной эмболии, сопровождалось меньшей частотой кровотечений и было сопряжено с более низкой смертностью от всех причин. К настоящему времени опубликовано 77 субанализов этого грандиозного исследования, краткий обзор которых приведен в статье. Как показал post-hoc анализ исследования ARISTOTLE, апиксабан одинаково эффективен и безопасен как у пациентов без сопутствующей патологии, так и у полиморбидных больных. Эффективность и безопасность апиксабана были продемонстрированы при фибрилляции предсердий и наличии сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета, хронической болезни почек, ожирения, ишемической болезни сердца. Ряд субанализов исследования ARISTOTLE посвящен прогностической оценке таких биомаркеров, как сердечные тропонины, фактор дифференциации роста-15, N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа, D-димер, асимметричный и симметричный диметиларгинин, интерлейкин-6, С-реактивный белок. На основании исследования биомаркеров были созданы новые, более информативные шкалы оценки риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений: шкала ABC-инсульт, шкала ABC-летальный исход и шкала ABC-кровотечения. Данные соответствующих субанализов подтвердили большую эффективность и/или безопасность лечения апиксабаном по сравнению с варфарином независимо от уровня различных биомаркеров в плазме крови и степени риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений, оцениваемых как с помощью традиционных, так и новых шкал.

Ключевые слова: исследование ARISTOTLE, апиксабан, фибрилляция предсердий, сопутствующие заболевания, полиморбидность, биомаркеры, ABC-шкала

Для цитирования: Остроумова О.Д., Буторов В.Н., Миронова Е.В., Долдо Н.М. 10 лет исследованию ARISTOTLE: итоги и уроки. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 477–484. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200991

REVIEW

10 years of ARISTOTLE trial: results and lessons

Olga D. Ostroumova^{✉1}, Vasily N. Butorov¹, Elena V. Mironova², Nikolai M. Doldo²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Moscow, Russia

Abstract

In 2021, the world cardiology community celebrates the anniversary of one of the greatest research in clinical medicine – the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) study. The study showed that in patients with atrial fibrillation, the use of apixaban was more effective than the use of warfarin in the prevention of stroke or systemic embolism, was accompanied by a lower frequency of bleeding and was associated with lower mortality from all causes. To date, 77 subanalyses of this ambitious study have been published, a brief overview of which is given in the article. As shown by the post-hoc analysis of the ARISTOTLE study, apixaban was equally effective and safe both in patients without comorbidities and in polymorbid patients. The efficacy and safety of apixaban has been demonstrated in atrial fibrillation and in the presence of comorbidities, including diabetes mellitus, chronic kidney disease, obesity, and coronary heart disease. A number of subanalyses of the ARISTOTLE study are devoted to the prognostic assessment of biomarkers such as cardiac troponins, growth differentiation factor-15, pro-B-type N-terminal natriuretic peptide, D-dimer, asymmetric and symmetric dimethylarginine, interleukin-6, C-reactive protein. Based on the study of biomarkers, new, more informative scales for assessing the risk of stroke, death and bleeding were created: the ABC-stroke scale, the ABC-lethal outcome scale and the ABC-bleeding scale. The data of the corresponding sub-analyses confirmed the greater efficacy and/or safety of apixaban treatment compared with warfarin, regardless of the level of various biomarkers in blood plasma and the degree of risk of stroke, death and bleeding, assessed using both traditional and new scales.

Keywords: ARISTOTLE trial, apixaban, atrial fibrillation, concomitant diseases, multimorbidity, biomarkers, ABC scale

For citation: Ostroumova OD, Butorov VN, Mironova EV, Doldo NM. 10 years of ARISTOTLE trial: results and lessons. Consilium Medicum. 2021; 23 (6): 477–484. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200991

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Буторов Василий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

Миронова Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина». E-mail: e.v.mironova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-1767

Долдо Николай Михайлович – врач-кардиолог, зав. терапевтическим отд-нием ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина». E-mail: kolj.spb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0821-7373

✉ **Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Vasily N. Butorov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butorovvn@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9369-2098

Elena V. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". E-mail: e.v.mironova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-1767

Nikolai M. Doldo – cardiologist, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". E-mail: kolj.spb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0821-7373

Введение

В 2021 г. мировое кардиологическое сообщество отмечает юбилей одного из величайших исследований в клинической медицине – исследования Arixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [1]. В 2019 г. это исследование вошло в престижный список «Дюжина Дрэзена: статьи, изменившие клиническую практику с 2000 года» – своеобразный рейтинг, который составил главный редактор журнала «New England Journal of Medicine» D. Drazen. Он охарактеризовал исследование ARISTOTLE как одно из 12 жизненно важных исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет [2].

Основной целью исследования было показать, что апиксабан (Эликвис®, «Пфайзер») не менее эффективен, чем варфарин в отношении снижения частоты возникновения инсульта или системной эмболии (СЭ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и как минимум одним фактором риска развития инсульта; первичная конечная точка эффективности – инсульт или СЭ [3]. Смерть от всех причин была основной вторичной конечной точкой эффективности. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) [4].

В исследование были включены 18 201 пациент в 1034 клинических центрах в 39 странах. В общей сложности 9120 пациентов были рандомизированы в группу апиксабана и 9081 – в группу варфарина. Группы были сопоставимы по исходным характеристикам: медиана возраста пациентов обеих групп составила 70 лет; 35,3% пациентов были женского пола, а средний балл по шкале CHADS2 – 2,1.

Первичная конечная точка (инсульт/СЭ) была зафиксирована у 212 пациентов в группе апиксабана (1,27% в год) и у 265 – в группе варфарина (1,60% в год) [отношение рисков (ОР) – 0,79, 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,66–0,95; $p < 0,001$ для меньшей эффективности, $p = 0,01$ для более высокой эффективности]. Частота возникновения геморрагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина, а частота возникновения ишемического инсульта (ИИ) или инсульта неуточненного типа оказалась на 8% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина. Фатальный или инвалидизирующий инсульт был зафиксирован у 84 пациентов в группе апиксабана (0,50% в год) и у 117 пациентов в группе варфарина (0,71% в год) [ОР 0,71, 95% ДИ 0,54–0,94]. Фатальный инсульт был зафиксирован у 42 пациентов в группе апиксабана и у 67 пациентов в группе варфарина.

Частота возникновения смерти от всех причин была ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (3,52% в год по сравнению с 3,94% в год; ОР 0,89, 95% ДИ 0,80–0,99; $p = 0,047$). Частота возникновения инфаркта миокарда (ИМ) была также ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина, но эта разница не была статистически значимой.

Большие кровотечения по критериям ISTH были зафиксированы у 327 пациентов в группе апиксабана (2,13% в год) по сравнению с 462 пациентами в группе варфарина (3,09% в год) [ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$]. Обнаружено даже более выраженное снижение частоты возникновения серьезных кровотечений, которые определялись по критериям Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) [5] для кровотечения тяжелой степени, а также по критериям Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) [6] для больших кровотечений. Частота возникновения внутричерепного кровоизлияния составила 0,33% в год в группе апиксабана и 0,80% в год в группе варфарина (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30–0,58; $p < 0,001$), а частота возникновения любого кровотечения – 5,8% в год в группе варфарина и 18,1% в год в группе апиксабана, что соответствовало снижению абсолютного риска на 7,7% ($p < 0,001$). По результатам модифицированного анализа чувствительности в intention-

to-treat популяции за весь период терапии было отмечено соответствующее 27% относительное снижение частоты возникновения больших кровотечений в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с ФП применение апиксабана оказалось более эффективным, чем применение варфарина в профилактике инсульта/СЭ, сопровождалось меньшей частотой кровотечений и было сопряжено с более низкой смертностью от всех причин.

К настоящему времени опубликовано 77 субанализов этого грандиозного исследования (табл. 1).

Целый ряд субанализов исследования ARISTOTLE посвящен оценке эффективности и безопасности апиксабана по сравнению с варфарином в подгруппах пациентов с **различными сопутствующими заболеваниями**. Как известно, одним из независимых факторов риска развития ИИ у пациентов с ФП, включенных в шкалы CHADS2 и CHA2DS2-VASc [7], является **сахарный диабет** (СД), который встречается примерно у 37% больных с ФП [8]. У больных с ФП и наличием СД риск развития ИИ, СЭ повышен на 40%, риск развития больших кровотечений – на 44%, а сердечно-сосудистой (СС) смерти – на 68% по сравнению с пациентами с ФП без СД [9]. Максимальный риск развития осложнений наблюдается у пациентов с СД на инсулинотерапии. Это, в частности, было установлено в субанализе исследования ARISTOTLE, выполненном R. De Caterina и соавт. [10]. Согласно его результатам, по сравнению с пациентами с ФП без СД ОР развития ИМ у пациентов на инсулинотерапии составил 2,34 (95% ДИ 1,43–3,82; $p = 0,008$), а ОР смерти от всех причин – 1,85 (95% ДИ 1,36–2,53; $p = 0,001$).

J. Ezekowitz и соавт. [11] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором изучали влияние апиксабана на клинические исходы пациентов в зависимости от наличия СД. Среди 18 201 пациента, принимавшего участие в исследовании ARISTOTLE, 4547 (24,9%) имели сопутствующий СД. У пациентов с СД, получающих апиксабан, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, наблюдалось меньшее количество инсультов/СЭ (ОР 0,75, 95% ДИ 0,53–1,05), были ниже смертность от всех причин (ОР 0,83, 95% ДИ 0,67–1,02) и СС-смертность (ОР 0,89, 95% ДИ 0,66–1,20), реже встречались внутричерепные кровоизлияния (ОР 0,49, 95% ДИ 0,25–0,95). Частота ИМ при лечении апиксабаном и варфарином была сопоставима (ОР 1,02, 95% ДИ 0,62–1,67).

Еще одним сопутствующим заболеванием, увеличивающим риск развития как ИИ/СЭ, так и кровотечений у пациентов с ФП, является **хроническая болезнь почек** (ХБП) [12]. S. Hohnloser и соавт. [13] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором сравнивали эффективность апиксабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. Состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по формуле Кокрофта–Голта, по расчетной СКФ – pСКФ CKD-EPI (мл/мин/1,73 м²) и по уровню креатинина С. Исходно у 7518 (42%) пациентов СКФ, определяемая по формуле Кокрофта–Голта (pСКФ), была > 80 мл/мин, у 7587 (42%) – между > 50 и 80 мл/мин и у 3917 (15%) – ≤ 50 мл/мин. Апиксабан более эффективно, чем варфарин, снижал частоту развития инсульта, смертности и больших кровотечений независимо от функции почек. Эти результаты также не зависели от метода оценки СКФ, хотя частота возникновения больших кровотечений при использовании апиксабана была ниже, чем при использовании варфарина при всех уровнях pСКФ. У больных с pСКФ ≤ 50 мл/мин, определяемой как по формуле Кокрофта–Голта (ОР 0,50, 95% ДИ 0,38–0,66, p для взаимодействия 0,005), так и по CKD-EPI (ОР 0,48, 95% ДИ 0,37–0,64, p для взаимодействия 0,003), наблюдалось снижение относительного риска развития больших кровотечений [13].

Z. Hijaži и соавт. [14] анализировали изменения функции почек за период наблюдения (в среднем – 1,8 года) и их взаимосвязь с различными исходами. Ухудшение функции

Таблица 1. Краткий обзор 77 опубликованных субанализов исследования ARISTOTLE

	Тема и авторы субанализа
Кровотечения	Признаки большого кровотечения (Hylek и соавт., 2014)
	Исходы и ведение больных с большими кровотечениями (Held и соавт., 2015)
	Кровотечения в анамнезе (De Caterina и соавт., 2016)
	Небольшие кровотечения (Bahit и соавт., 2016)
	Кровотечение у пациентов с анемией (Westenbrink и соавт., 2017)
	Внутричерепное кровоизлияние (Lopes и соавт., 2017)
	Желудочно-кишечные кровотечения (Garcia и соавт., 2020)
Биомаркеры	NT-proBNP (Hijazi и соавт., 2013)
	ФДР-15 (Wallentin и соавт., 2014)
	D-димер (Christersson и соавт., 2014)
	Оценка риска с использованием тропонина I (Hijazi и соавт., 2014)
	Стратификация риска по тропонину T (Hijazi и соавт., 2014)
	Сердечный тропонин I и T (Hijazi и соавт., 2015)
	Биомаркеры воспаления (Hijazi и соавт., 2016)
	Шкала ABC для оценки риска кровотечений (Hijazi и соавт., 2016)
	Шкала ABC для оценки риска инсульта (Hijazi и соавт., 2016)
	Оценка риска инсульта по уровню биомаркеров (Oldgren и соавт., 2016)
	Эхокардиографические факторы риска (Vinereanu и соавт., 2017)
	Шкала ABC для оценки риска инсульта с течением времени (Hijazi и соавт., 2017)
	Биомаркеры – предикторы смертности при неклапанной ФП (Sharma и соавт., 2018)
	АДМА и СДМА (Horowitz и соавт., 2018)
	Шкала ABC для оценки летальности (Hijazi и соавт., 2018)
	Ожирение и биомаркеры (Sandhu и соавт., 2018)
	Маркеры коагуляции (Christersson и соавт., 2019)
	ABC-оценка кровотечения при лечении ACK (Hijazi и соавт., 2020)
	ИЛ-6 и смертность (Auhn и соавт., 2020)
	Тропонин и пол (Rosjo и соавт., 2020)
Клиническая практика	Сопутствующий прием амиодарона (Flaker и соавт., 2014)
	Кардиоверсия (Flaker и соавт., 2014)
	Вмешательства (Garcia и соавт., 2014)
	Завершение исследования (Granger и соавт., 2015)
	Полипругмазия (Jaspers Focks и соавт., 2016)
	Критерии снижения дозы (Alexander и соавт., 2016)
	Дигоксин и смертность при ФП (Lopes и соавт., 2018)
	Применение антитромботических препаратов/тромбоэмболические события при ФП (Goto и соавт., 2018)
	Чрескожное коронарное вмешательство и антитромбоцитарная терапия (Kopin и соавт., 2018)

	Применение взаимодействующих лекарств (Washam и соавт., 2019)
	Предшествующая коррекция или замена клапанов сердца (Guimaraes и соавт., 2019)
	Нестероидные противовоспалительные препараты (Dalgaard и соавт., 2020)
	Преждевременное прекращение длительного лечения (Camicel и соавт., 2020)
Другие сопутствующие заболевания	Коррекция дозы (Zeitouni и соавт., 2020)
	Предшествующая ИБС (Bahit и соавт., 2013)
	Клапанная болезнь сердца (Avezum и соавт., 2015)
	Диабет (Ezekowitz и соавт., 2015)
	Хроническая обструктивная болезнь легких (Durheim и соавт., 2016)
	Ожирение (Sandhu и соавт., 2016)
	Заболевание периферических артерий (Hu и соавт., 2017)
	Рак (Melloni и соавт., 2017)
	Сопутствующие пороки митрального или аортального клапана (Vinereanu и соавт., 2018)
	Дислипидемия (Pol и соавт., 2018)
	Экстремальная масса тела (Hohnloser и соавт., 2019)
	Полиморбидность (Alexander и соавт., 2019)
	Заболевания щитовидной железы (Goldstein и соавт., 2019)
Поражение почек	Функция почек (Hohnloser и соавт., 2012)
	Функция почек с течением времени (Hijazi и соавт., 2016)
	Выраженная ХБП (Stanifer и соавт., 2020)
	Оценка функции почек (Hijazi и соавт., 2020)
Связанные с варфарином	Предшествующее применение варфарина (Garcia и соавт., 2013)
	Контроль МНО (Wallentin и соавт., 2013)
	Контроль МНО (Guimaraes и соавт., 2019)
Риск инсульта и кровотечения	CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASc, HAS-BLED (Lopes и соавт., 2012)
	Предшествующий инсульт (Easton и соавт., 2012)
	Систолическая дисфункция левого желудочка и СН (McMurray и соавт., 2013)
	Возраст (Halvorsen и соавт., 2014)
	Сопутствующий прием ACK (Alexander и соавт., 2014)
	Артериальная гипертензия (Rao и соавт., 2015)
	Пол (Vinereanu и соавт., 2015)
	Недавно диагностированная ФП (Guimaraes и соавт., 2016)
	Гетерогенность диабета (De Caterina и соавт., 2020)
Иные состояния	Типы ФП (Al-Khatib и соавт., 2013)
	Дозирование лекарств (Alexander и соавт., 2013)
	Пациенты из Восточной Азии (Goto и соавт., 2014)
	Экономический анализ США (Cowper и соавт., 2017)
	Предшествующие падения (Rao и соавт., 2018)
	Преимущества времени, свободного от событий (Berglund и соавт., 2019)
	Региональные различия (Bahit и соавт., 2019)
	Внеклеточные везикулы (Thulin и соавт., 2020)
Примечание. МНО – международное нормализованное отношение.	

почек определялось как ежегодное снижение рСКФ более чем на 20%: оно было выявлено у 13,6% пациентов. У этих пациентов риск развития инсульта/СЭ, большого кровотечения и летального исхода был выше: соответственно ОР 1,53, 95% ДИ 1,17–2,01, ОР 1,56, 95% ДИ 1,27–1,93, ОР 2,31, 95% ДИ 1,98–2,68. Результаты субанализа свидетельствуют о большей эффективности и безопасности аписабана по сравнению с варфарином во всех подгруппах пациентов, в том числе и у пациентов с ухудшением функции почек за период наблюдения.

J. Stanifer и соавт. [15] сравнили безопасность применения аписабана с применением варфарина у 269 пациентов с ФП и тяжелой ХБП (определяемой как клиренс креатинина от 25 до 30 мл/мин), включенных в исследование ARISTOTLE. Среди пациентов с клиренсом креатинина 25–30 мл/мин в группе аписабана отмечено значительно меньше количество больших кровотечений (ОР 0,34, 95% ДИ 0,14–0,80) и больших или небольших, но клинически значимых кровотечений (ОР 0,35, 95% ДИ 0,17–0,72) по сравнению с варфарином.

Z. Hiji и соавт. [16] сравнили различные методы оценки рСКФ и их ассоциацию с СС-смертностью и большим кровотечением. Изучали корреляцию 5 методов расчета СКФ: СКФ, основанная на определении креатинина (определяемой по формулам Кокрофта–Голта, Modification of Diet in Renal Disease Study – MDRD, CKD-EPI) и/или с учетом уровня цистатина С (CKD-EPI цистатин С и рСКФ CKD-EPI цистатин С + креатинин). В результате авторы установили, что наиболее значимым предиктором смертности и кровотечений является СКФ, рассчитанная с учетом уровня цистатина С.

Необычной находкой ряда субанализов исследования ARISTOTLE явился тот факт, что **ожирение** ассоциируется с лучшим прогнозом пациентов с ФП, что согласуется с так называемым «парадоксом» ожирения [3, 17, 18]. Так, согласно субанализу R. Sandhu и соавт. [17], в исследовании ARISTOTLE исходно 22,6% пациентов имели нормальный индекс массы тела (ИМТ), 37,4% – избыточную массу тела и 40,0% страдали ожирением. Окружность талии (ОТ) оценивалась как высокая, если она была >102 см у мужчин и >88 см у женщин. При проведении многофакторного анализа было обнаружено, что более высокий ИМТ ассоциируется с более низким риском смертности от всех причин (избыточная масса тела: ОР 0,67, 95% ДИ 0,59–0,78; ожирение: ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,74, $p<0,0001$) и комбинированной конечной точкой инсульта/СЭ/ИМТ/смертности от всех причин (избыточная масса тела: ОР 0,74, 95% ДИ 0,65–0,84; ожирение: ОР 0,68, 95% ДИ 0,60–0,78; $p<0,0001$) по сравнению с нормальным ИМТ.

У женщин увеличение ОТ ассоциировано с более низким риском смертности от всех причин (на 31%, $p=0,001$), более низким риском комбинированной конечной точки (на 27%, $p=0,001$) и более низким риском инсульта/СЭ (на 28%, $p=0,048$). У мужчин подобной закономерности не обнаружено. Авторы не выявили статистически значимой взаимосвязи ожирения/избыточной массы тела, повышенной ОТ с риском развития больших кровотечений.

На основании полученных данных был сделан вывод о том, что у пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, более высокие значения ИМТ и ОТ ассоциированы с более благоприятным прогнозом.

S. Hohnloser и соавт. [18] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором изучали влияние аписабана на клинические исходы пациентов с различной массой тела (≤ 60 , >60 – 120 , >120 кг). Среди 18 139 пациентов, у которых имелись данные об их массе тела и исходах заболевания, 10,9% вошли в подгруппу с низкой массой тела (≤ 60 кг), 83,6% – в подгруппу средней весовой категории (>60 – 120 кг) и 5,4% – в подгруппу с большой массой тела (>120 кг). Эффективность аписабана по сравнению с эффективностью варфарина была одинаковой во всех 3 подгруппах (риск инсульта/СЭ, смертность от всех причин, риск ИМ). Аписабан имел лучший по сравнению с варфа-

рином профиль безопасности во всех 3 подгруппах. При этом у больных с массой тела ≤ 60 и >60 – 120 кг было отмечено большее снижение ОР (соответственно ОР 0,55; 95% ДИ 0,36–0,82 и ОР 0,71; 95% ДИ 0,61–0,83, p для взаимодействия 0,016).

У 63,9% больных с ФП имеется сопутствующая **ишемическая болезнь сердца** (ИБС) [8]. Сочетание этих 2 заболеваний неблагоприятно влияет на прогноз: риск ИМ увеличивается на 14–16%, инсульта – на 119–144% (!), смерти – на 49–72% [19]. В исследовании ARISTOTLE сопутствующую ИБС имели 36,5% больных [20]. В одном из субанализов оценивались эффективность и безопасность аписабана по сравнению с варфарином в зависимости от наличия сопутствующей ИБС [21]. Было показано, что клинические исходы при применении аписабана не зависят от наличия или отсутствия ИБС. Так, аписабан был одинаково эффективен как у пациентов с ФП с наличием сопутствующей ИБС, так и у больных с ФП без ИБС. У пациентов с ИБС и без ИБС частота случаев инсульта/СЭ и смерти от любой причины была одинаковой (соответственно ОР 0,95, 95% ДИ 0,71–1,27, $p=0,12$; ОР 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13, $p=0,28$). Число случаев ИМ было меньше при применении аписабана, чем варфарина, среди пациентов с сопутствующей ИБС и без ИБС. При этом риск возникновения больших кровотечений у пациентов с ФП и ИБС, которые принимали аписабан, был статистически значимо ниже, чем у больных, получавших терапию варфарином (ОР 0,784, 95% ДИ 0,624–0,985) [21]. Авторы подчеркивают, что у пациентов с ФП аписабан чаще предотвращал инсульт или СЭ и смерть и вызывал меньше кровотечений, чем варфарин, независимо от наличия сопутствующей ИБС. Полученные результаты субанализа убедительно показывают, что применение аписабана у данных больных с высоким риском осложнений является более эффективной стратегией лечения, чем назначение варфарина.

R. Lopes и соавт. [22] сравнивали эффективность и безопасность аписабана с варфарином в зависимости от риска инсульта и кровотечения, рассчитанного по традиционным шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, используемым для прогнозирования риска инсульта и кровотечения. Аписабан одинаково эффективно снижал риск развития инсульта/СЭ вне зависимости от суммы баллов (1, 2 или ≥ 3) по шкале CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc (1, 2 или ≥ 3), а также риск кровотечений (HAS-BLED 0–1, 2 или ≥ 3). При этом у пациентов, получавших аписабан, частота больших кровотечений была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин, вне зависимости от суммы баллов по всем изученным шкалам.

На протяжении двух последних десятилетий не прекращаются попытки определить **биомаркеры**, позволяющие более точно оценить риски инсульта/СЭ и кровотечений у пациентов с ФП, в том числе в отдельных подгруппах пациентов. В этой связи значительно количество субанализов исследования ARISTOTLE посвящено оценке их прогностической значимости (табл. 2). Были изучены следующие биомаркеры: сердечные тропонины, фактор дифференциации роста-15 (ФДР-15), N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide – NT-proBNP), D-димер, асимметричный (АДМА) и симметричный (СДМА) диметиларгинин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ). Сводные данные о прогностической значимости биомаркеров представлены в табл. 2.

В отношении риска развития инсульта установлены прогностическая значимость уровней ФДР-15 [23], NT-proBNP [25], D-димера [26], АДМА [27], высокочувствительных (вч) тропонинов Т и I [31, 32]. Уровни ФДР-15 [23], D-димера [25], СДМА [27], вч-тропонинов Т и I [31, 32] были независимыми предикторами повышенного риска больших кровотечений. Как маркеры повышенного риска смерти идентифицированы повышенные уровни ФДР-15 [23], NT-proBNP [25], D-димера [26], АДМА и СДМА [27], вч-тропонинов Т и I [31, 32], ИЛ-6 [28, 29] и СРБ [30].

Особого внимания заслуживает тот факт, что эффективность и безопасность апиксабана и его преимущества перед варфарином были сопоставимы у пациентов с различными уровнями биомаркеров в плазме крови (СРБ, ИЛ-6, вч-тропонинов Т и I, АДМА и СДМА, ФДР-15, NT-proBNP, D-димера); см. табл. 2.

Новые шкалы для прогнозирования риска развития различных неблагоприятных событий ABC (age, biomarkers, clinical history, т.е. возраст, биомаркеры, клинический анамнез). С учетом полученных данных о прогностической значимости уровня определенных биомаркеров Z. Hijazi и соавт. разработали несколько шкал с общим названием ABC для прогнозирования риска возникновения инсульта/СЭ, кровотечений и смертности [30, 34–37] (табл. 3).

На основании наблюдения пациентов с ФП, вошедших в исследование ARISTOTLE, наиболее значимыми предикторами возникновения инсульта оказались возраст, предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), уровни NT-proBNP, вч-тропонинов Т и I [30]. Эти параметры были включены в шкалу **ABC-инсульт**. Авторы установили, что прогностическая значимость шкалы **ABC-инсульт** в отношении прогнозирования риска инсульта превосходила таковую шкал CHA2DS2-VASc и ATRIA [35, 36].

Наиболее важными предикторами летальных исходов были возраст, наличие сердечной недостаточности (СН), уровни NT-proBNP, вч-тропонина Т, ФДР-15, они вошли в шкалу **ABC-смертность** [35]. Авторы также установили, что на фоне лечения апиксабаном по сравнению с варфарином более выраженное снижение летальности наблюдается у пациентов с более высокой суммой баллов по шкале **ABC-смертность** (риск $\geq 2\%$ по шкале ABC-смертность) [35].

Наиболее важными предикторами больших кровотечений явились возраст, наличие кровотечений в анамнезе, уровни ФДР-15, вч-тропонина Т, гемоглобина. Все они были включены в шкалу **ABC-кровотечение** [36]. Авторы установили, что использование данной шкалы позволяет с большей точностью предсказать риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП, чем шкалы HAS-BLED и ORBIT.

Отдельный субанализ посвящен изучению риска развития больших кровотечений на фоне комбинированной антитромботической терапии (антикоагулянт + ацетилсалициловая кислота (АСК)) по сравнению с монотерапией антикоагулянтом у пациентов с ФП в зависимости от риска развития кровотечений по шкале **ABC-кровотечение** [36, 37]. Установлено, что у пациентов с низким риском кровотечений по данной шкале частота кровотечений была низкой и сопоставима в группе монотерапии антикоагулянтом (0,5%) и в группе с сопутствующим приемом АСК (0,8%). В то же время у пациентов с высоким риском кровотечений по шкале **ABC-кровотечение** частота кровотечений была больше в группе комбинированной терапии антикоагулянт + АСК по сравнению с группой монотерапии антикоагулянтом (ОР 1,65, 95% ДИ 1,40–1,95; $p < 0,001$; 5,0% vs 3,0%).

Напротив, при изучении возможной прогностической значимости некоторых эхокардиографических параметров (эффект спонтанного контрастирования, наличие тромбов в левом предсердии/ушке левого предсердия, наличие осложненных атеросклеротических бляшек в аорте) у пациентов с ФП, находящихся на антикоагулянтной терапии, статистически значимых ассоциаций с риском развития инсульта/СЭ, ИИ, ИМ, СС смерти и смерти от всех причин не обнаружено [38].

Заключение

Значимость проведенных субанализов исследования ARISTOTLE трудно переоценить. Врачи стали лучше понимать преимущества лечения апиксабаном по сравнению с варфарином при различных сопутствующих заболеваниях (ИБС, ХБП, СД, ожирении и др.). Были созданы новые, более

Таблица 2. Прогностическая значимость различных биомаркеров и эффективность апиксабана у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от их уровня (по данным субанализов исследования ARISTOTLE)

Биомаркер	Риск неблагоприятных событий			Эффективность и безопасность апиксабана
	инсульт/СЭ	большие кровотечения	смертность	
ФДР-15 [23]	Установлена (независимо от клинических характеристик пациентов, данных оценки риска по клиническим шкалам)	Установлена (независимо от клинических характеристик пациентов, данных оценки риска по клиническим шкалам, уровней NT-proBNP и вч-тропонина)		Апиксан снижает риски инсульта/СЭ, больших кровотечений, смертности независимо от уровня ФДР-15
ФДР-15 [24]	Не анализировалась	Не анализировалась	Повышение уровня ФДР-15 – предиктор повышения риска смерти от кровотечения	Не оценивались
NT-proBNP [25]	Установлена. Добавление уровня NT-proBNP к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ	Не установлена	Установлена. Добавление уровня NT-proBNP к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска СС-смертности	Эффективность апиксабана выше, чем эффективность варфарина, и не зависела от уровня NT-proBNP
NT-proBNP [24]	Не анализировалась	Не анализировалась	Повышение уровня NT-proBNP – предиктор повышения риска смерти от СН	Не оценивались
Д-димер [26]	Установлена (в обеих группах – апиксабана и варфарина). Добавление уровня Д-димера к шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ (в обеих группах)	Установлена (в обеих группах – апиксабана и варфарина). Добавление уровня Д-димера к шкале HAS-BLED повышает ее прогностическую ценность для оценки риска больших кровотечений (в обеих группах)	Установлена (в обеих группах – апиксабана и варфарина). Добавление уровня Д-димера к шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска СС-смертности (в группе варфарина)	Эффективность и безопасность апиксабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями Д-димера
АДМА и СДМА [27]	Установлена (АДМА). Добавление уровня АДМА к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ	Установлена (СДМА). Добавление уровня СДМА к шкале HAS-BLED повышает ее прогностическую ценность для оценки риска больших кровотечений	Установлена (АДМА и СДМА). Добавление уровня АДМА и СДМА к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности и СС-смертности	Эффективность и безопасность апиксабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями АДМА и СДМА в плазме крови
ИЛ-6 (исходно и через 2 мес) [28]	Не установлена	Не установлена	Установлена (для обоих измерений, особенно для уровня ИЛ-6 через 2 мес). Добавление уровня ИЛ-6 к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности	Не оценивались
ИЛ-6 (исходно) [29]	Не установлена	Не установлена	Установлена. Добавление уровня ИЛ-6 к клиническим факторам риска и уровням других биомаркеров (NT-proBNP, тропонин, ФДР-15, цистатин С) не влияет на прогностическую ценность модели	Эффективность и безопасность апиксабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями ИЛ-6 в плазме крови
СРБ (исходно) [30]	Не установлена	Не установлена	Установлена. Добавление уровня СРБ к клиническим факторам риска + уровни других биомаркеров (NT-proBNP, тропонин, ФДР-15, цистатин С) не влияет на прогностическую ценность модели	Эффективность и безопасность апиксабана были сопоставимы у пациентов с различными уровнями СРБ в плазме крови
Вч-тропонин Т [31]	Установлена. Добавление уровня вч-тропонина Т к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ	Установлена. Добавление уровня вч-тропонина Т повышает прогностическую ценность модели для оценки риска больших кровотечений	Установлена. Добавление уровня вч-тропонина Т к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности	Преимущества апиксабана перед варфарином по эффективности и безопасности были сопоставимы у пациентов с различными уровнями вч-тропонина Т и вч-тропонина I

Вч-тропонин I [32]	Установлена. Добавление уровня вч-тропонина I к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска инсульта/СЭ	Установлена	Установлена. Добавление уровня вч-тропонина I к шкале CHA2DS2-VASc повышает ее прогностическую ценность для оценки риска смертности	
Вч-тропонины T и I в зависимости от пола пациентов [33]	Установлена для вч-тропонинов T и I как у мужчин, так и у женщин; статистически значимых различий между лицами разного пола не выявлено. Концентрации вч-тропонинов T и I были выше у мужчин по сравнению с женщинами (с поправкой на демографические факторы, коморбидные заболевания и принимаемые препараты)			Не оценивались
Вч-тропонин T [24]	Не анализировалась	Не анализировалась	Установлена. Удвоение уровня вч-тропонина T – предиктор повышения риска внезапной смерти, а повышение уровня вч-тропонина T у лиц с инсультом/СЭ в анамнезе – предиктор повышения риска смерти от инсульта/СЭ	Не оценивались

Таблица 3. Прогностическая значимость шкалы ABC у пациентов с неклапанной ФП (по данным субанализов исследования ARISTOTLE)

Шкалы ABC	Клинические предикторы	Биомаркеры-предикторы	Примечание
Шкала ABC-инсульт [30]	Инсульт/ТИА в анамнезе, возраст	NT-proBNP, вч-тропонины T и I	Прогностическая значимость этой шкалы превосходила значимость известной шкалы CHA2DS2-VASc
Шкала ABC-инсульт [34]	Инсульт/ТИА в анамнезе, возраст	NT-proBNP, вч-тропонины T и I	Прогностическая значимость этой шкалы превосходила значимость известной шкалы CHA2DS2-VASc и шкалы ATRIA
Шкала ABC-летальный исход [35]	Возраст, СН	NT-proBNP, тропонин T, ФДР-15	Более выраженное снижение летальности на фоне лечения апиксабаном наблюдалось у пациентов с более высокой суммой баллов по шкале ABC-летальный исход
Шкала ABC-кровотечения [36]	Возраст, наличие кровотечения в анамнезе	ФДР-15, вч-тропонины T и I, гемоглобин	Шкала позволяет с большей точностью предсказать риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП, чем шкалы HAS-BLED и ORBIT
Шкала ABC-кровотечения (пациенты, получающие антикоагулянтную и антиагрегантную терапию) [37]	Возраст, наличие кровотечения в анамнезе	ФДР-15, вч-тропонины T и I, гематокрит, СКФ, определяемая с помощью цистатина С	Шкала обладает большей предсказывающей ценностью при комбинированной терапии апиксабаном и АСК

информативные шкалы оценки риска развития инсульта, летального исхода и кровотечений: шкала ABC-инсульт, шкала ABC-летальный исход и шкала **ABC-кровотечения**. Новые данные еще раз подтвердили большую эффективность и безопасность лечения апиксабаном по сравнению с варфарином у больных с неклапанной ФП в разных подгруппах пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер.

This article was published with financial support from Pfizer.

Литература/References

- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. for the ARISTOTLE committees and investigators. ARISTOTLE primary results. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
- Drazen's Dozen: articles that changed practice since 2000. *N Engl J Med*. Available at: <https://cdn.nejm.org/pdf/Drazen-Dozen.pdf>. Accessed: 15.06.21.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al.; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for Reduction In Stroke and other Thromboembolic Events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-9. DOI:10.1016/j.jahj.2009.07.035
- Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in nonsurgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Ottavanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al.; GUSTO IV-ACS Investigators. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome) Trial Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome – GUSTO IV-ACS One Year Follow-up. *Circulation*. 2003;107(3):437-42. DOI:10.1161/01.cir.0000046487.06811.5e
- Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial – phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(1):1-11. DOI:10.1016/0735-1097(88)90158-1
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124. DOI:10.1136/bmj.d124

8. DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care*. 2014;52(8):688-94. DOI:10.1097/MLR.0000000000000166
9. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol*. 2015;196:127-31. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.05.141
10. De Caterina R, Patti G, Westerbergh J, et al. Heterogeneity of diabetes as a risk factor for major adverse cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: an analysis of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;pvaa140. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa140
11. Ezekowitz JA, Lewis BS, Renato LD, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:86-94. DOI:10.1093/ehjcvp/pvu024
12. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485
13. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274
14. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451-60. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170
15. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020;28;141(17):1384-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059
16. Hijazi Z, Granger CB, Hohnloser SH, et al. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017155. DOI:10.1161/JAHA.120.017155
17. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2869-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehw124
18. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circulation*. 2019;139:2292-300. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955
19. Batra G, Svennblad B, Held C, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016;102(12):926-33. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308678
20. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432
21. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):215-20. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.10.062
22. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9855):1749-58. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60986-6
23. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al; ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127:2166-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
24. Sharma A, Hijazi Z, Andersson U, et al. The use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2018;138(16):1666-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034125
25. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2274-84. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.082
26. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1401-12. DOI:10.1111/jth.12638
27. Horowitz JD, De Caterina R, Heresztyn T, et al; ARISTOTLE Investigators. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine Predict Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: An ARISTOTLE Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):721-33. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.058
28. Aulin J, Hijazi Z, Siegbahn A, et al. Serial measurement of interleukin-6 and risk of mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Insights from ARISTOTLE and RE-LY trials. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2287-95. DOI:10.1111/jth.14947
29. Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, et al; ARISTOTLE Investigators. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2016;102:508-17. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308887
30. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehw054
31. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:52-61. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.093
32. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, et al; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombotic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;129:625-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006286
33. Røsjø H, Hijazi Z, Omland T, et al. Cardiac troponin is associated with cardiac outcomes in men and women with atrial fibrillation, insights from the ARISTOTLE trial. *J Intern Med*. 2020;288(2):248-59. DOI:10.1111/joim.13072
34. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, et al; RE-LY and ARISTOTLE Investigators. Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;134(22):1697-707. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802
35. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J*. 2018;39(6):477-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehx584
36. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00741-8
37. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. Evaluation of the Age, Biomarkers, and Clinical History-Bleeding Risk Score in Patients With Atrial Fibrillation With Combined Aspirin and Anticoagulation. Therapy Enrolled in the ARISTOTLE and RE-LY Trials. *JAMA Network Open*. 2020;3(9):e2015943. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.15943
38. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, et al; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic Risk Factors for Stroke and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Apixaban or Warfarin. *Stroke*. 2017;48(12):3266-73. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017574

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.06.2021



OMNIDOCTOR.RU