

**Эффективность и безопасность применения оральных  
антикоагулянтов  
у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий:  
исследование ARISTOPHANES**

**Lip et al. Stroke. 2018 Dec;49(12):2933-2944.**

# Эффективность и безопасность: частота возникновения инсульта/СЭ и больших кровотечений у пациентов с НФП – сравнение НОАК между собой и варфарином

**Цель исследования:** Сравнить частоту возникновения инсульта/СЭ и больших кровотечений в большой популяции пациентов с НФП, получающих различные НОАК или варфарин

## Дизайн и популяция исследования

- Ретроспективное наблюдательное когортное исследование
- Объединенные данные, полученные из центров CMS Medicare и 4 крупных баз данных коммерческих заявок США: MarketScan, PharMetrics, Optum и Humana
- **Период исследования:** 1 января 2012 г.–30 сентября 2015 г.
- **Критерии включения:** «Наивные» пациенты, получающие НОАК или варфарин, подавшие  $\geq 1$  заявку(-и) на получение апиксабана, дабигатрана, ривароксабана или варфарина в течение идентификационного периода (1 января 2013 г.–30 сентября 2015 г.), диагноз ФП поставлен в индексную дату или до нее\* и непрерывное участие в программе медицинского страхования и лекарственного обеспечения в течение  $\geq 12$  месяцев до наступления индексной даты\*
- Критерии исключения: Получение любого ОАК в течение 12 месяцев до индексной даты,\* подтвержденный порок клапана сердца, ВТЭ, переходящей ФП (вследствие перикардита, гипертиреоза, тиреотоксикоза) или замена/трансплантация сердечного клапана в течение 12 месяцев до индексной даты,\* беременность, наступившая в период исследования, или операция по поводу эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава в течение 6 недель до индексной даты\*

## Оцениваемые исходы

- **Эффективность:** время до наступления первого эпизода инсульта/СЭ, в том числе, ишемического инсульта, геморрагического инсульта и СЭ
- **Безопасность:** время до наступления первого эпизода большого кровотечения, в том числе, желудочно-кишечного кровотечения, внутричерепного кровоизлияния и большого кровотечения в другие важных органы

## Анализ данных

- Сравнение НОАК (апиксабан, дабигатран и ривароксабан) между собой и варфарином проводили **методом псевдорандомизации** (propensity score matching) 1:1
- После сопоставления когорт методом псевдорандомизации, оценку частоты возникновения инсульта/СЭ и большого кровотечения в каждой сопоставленной когорте осуществляли с помощью **модели пропорциональных рисков Кокса**
- Анализ подгрупп проводили на основании следующих критериев: возраст, пол, балл по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, балл по HAS-BLED,<sup>†</sup> ЗЧН, ИБС, ЗПА, сахарный диабет, заболевание почек, ранее перенесенный инсульт/СЭ и доза антикоагулянта
- В рамках анализа в подгруппах, выделяемых в зависимости от дозы, сопоставляли методом псевдорандомизации и регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса прилагали повторно для того, чтобы отдельно оценить исходы, связанные с применением стандартной дозы и сниженной дозы препаратов НОАК, определяемых на основании индексной дозы
- Три анализа чувствительности проводили посредством:
  - Ограничения периода последующего наблюдения 1 годом
  - Приложения многофакторных модели пропорциональных рисков Кокса ко всем пациентам, соответствующим критериям включения
  - Оценки показателя общей смертности (по любым причинам) у пациентов из программы Medicare

## Основная клиническая характеристика

- В общей сложности в исследование было включено **321 182** пациента с НКФП:
  - Апиксабан (n = 63 484)
  - Дабигатран (n = 27 571)
  - Ривароксабан (n = 103 477)
  - Варфарин (n = 126 650)
- До анализа методом псевдорандомизации у пациентов, получавших варфарин, был наибольший возраст, наивысший показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и наивысший показатель HAS-BLED;<sup>†</sup> далее следовали пациенты, получающие апиксабан, ривароксабан и дабигатран
- Затем 285292 пациентов сгруппировали в следующие отобранные когорты, исходно уравненный по степени риска:
  - Апиксабан–варфарин (n = 57 929 в каждой)
  - Дабигатран–варфарин (n = 26 838 в каждой)
  - Ривароксабан–варфарин (n = 83 007 в каждой)
  - Апиксабан–дабигатран (n = 27 096 в каждой)
  - Апиксабан–ривароксабан (n = 62 619 в каждой)
  - Дабигатран–ривароксабан (n = 27 538 в каждой)

\*Под индексной датой понимали дату первой заявки на получение рецептурного лекарственного препарата в период с 1 января 2013 г. по 30 сентября 2015 г.

<sup>†</sup>Поскольку значение МНО в базах данных не указывается, рассчитывали модифицированный показатель HAS-BLED с диапазоном значений от 0 до 8.

ФП, фибрилляция предсердий; ИБС, ишемическая болезнь сердца; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, категория застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст, сахарный диабет, инсульт/транзиторная ишемическая атака, сосудистое заболевание, возраст, пол; ЗЧН, застойная сердечная недостаточность; CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services), Центры обслуживания программ медицинской помощи престарелым, инвалидам, неимущим и малоимущим (программы Medicare и Medicaid); HAS-BLED, наличие гипертензии, нарушений почечной/печеночной функции, инсульта, кровотечений в анамнезе или предрасположенность к ним, нестабильное международное нормализованное отношение; МНО, международное нормализованное отношение; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонист витамина К; НФП, неклапанная фибрилляция предсердий; ОАК, оральные антикоагулянты; ЗПА, заболевание периферических артерий; СЭ, системная эмболия; США, Соединенные Штаты Америки; ВТЭ, венозная тромбоэмболия.

# Клиническая характеристика в когортах НОАК–варфарин, исходно уравненных по степени риска

Параметр	Апиксабан–варфарин		Дабигатран–варфарин		Ривароксабан–варфарин	
	Апиксабан (n = 57 929)	Варфарин (n = 57 929)	Дабигатран (n = 26 838)	Варфарин (n = 26 838)	Ривароксабан (n = 83 007)	Варфарин (n = 83 007)
	Среднее значение/%	Среднее значение/%	Среднее значение/%	Среднее значение/%	Среднее значение/%	Среднее значение/%
Возраст, лет	74,3	74,2	71,9	72,0	74,4	74,4
Пол						
Мужчины	54,1%	53,8%	58,8%	58,6%	55,1%	55,1%
Сопутствующие заболевания исходно						
балл по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,7	3,7	3,4	3,4	3,7	3,7
балл по HAS-BLED*	3,0	3,0	2,7	2,7	2,9	2,9
Застойная сердечная недостаточность	28,5%	28,9%	24,5%	24,8%	27,8%	27,9%
Сахарный диабет	34,8%	34,7%	35,0%	35,1%	35,8%	35,7%
Заболевание почек	23,0%	23,3%	16,2%	16,6%	20,4%	20,6%
Инсульт/СЭ	12,1%	12,3%	10,1%	10,3%	11,7%	11,9%
Заболевание периферических артерий	19,3%	20,3%	15,6%	16,9%	19,0%	19,5%
Ишемическая болезнь сердца	46,2%	45,5%	40,5%	39,7%	44,3%	44,1%
Доза индексного препарата						
Стандартная доза <sup>†</sup>	77,5%		84,6%		72,1%	
Сниженная доза <sup>‡</sup>	22,5%		15,4%		27,9%	
Продолжительность периода наблюдения (в днях)	200,4	246,9	236,4	246,1	246,9	250,5
Медиана	135	158	130	156	153	160

\*Поскольку значение МНО в базах данных не указывается, рассчитывали модифицированный показатель HAS-BLED с диапазоном значений от 0 до 8.

<sup>†</sup>Стандартная доза: апиксабан 5 мг, дабигатран 150 мг, ривароксабан 20 мг.

<sup>‡</sup>Сниженная доза: апиксабан 2,5 мг, дабигатран 75 мг, ривароксабан 10 мг или 15 мг. В общей сложности 4510 пациентов в группе лечения ривароксабаном–варфарином получали ривароксабан в дозе 10 мг. МНО, международное нормализованное отношение; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

# Клиническая характеристика в когортах сравнения между НОАК, исходно уравненных по степени риска

Параметр	Апиксабан–дабигатран		Апиксабан–ривароксабан		Дабигатран–ривароксабан	
	Апиксабан (n = 27 096)	Дабигатран (n = 27 096)	Апиксабан (n = 62 619)	Ривароксабан (n = 62 619)	Дабигатран (n = 27 538)	Ривароксабан (n = 27 538)
	Среднее значение/%	Среднее значение/%	Среднее значение/%	Среднее значение/%	Среднее значение/%	Среднее значение/%
Возраст, лет	71,7	71,6	73,1	72,9	71,4	71,4
Пол						
Мужчины	59,3%	59,1%	55,2%	54,8%	59,5%	59,8%
Сопутствующие заболевания исходно						
балл по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,3	3,3	3,5	3,5	3,3	3,3
балл по HAS-BLED*	2,6	2,7	2,9	2,8	2,6	2,6
Застойная сердечная недостаточность	23,6%	24,1%	26,6%	26,1%	23,9%	23,9%
Сахарный диабет	33,6%	34,2%	33,5%	32,9%	34,4%	34,7%
Заболевание почек	16,1%	16,0%	20,9%	20,8%	15,8%	15,9%
Инсульт/СЭ	9,7%	9,9%	11,2%	11,0%	9,8%	10,0%
Заболевание периферических артерий	15,6%	15,5%	18,1%	18,4%	15,3%	16,2%
Ишемическая болезнь сердца	39,7%	40,1%	44,6%	43,5%	39,8%	39,8%
Доза индексного препарата						
Стандартная доза <sup>†</sup>	83,2%	84,8%	79,3%	73,3%	85,0%	76,7%
Сниженная доза <sup>‡</sup>	16,8%	15,2%	20,7%	26,7%	15,0%	23,3%
Продолжительность периода последующего наблюдения (в днях)	198,9	235,5	198,6	240,1	234,6	241,2
Медиана	133	130	133	149	128	149

\*Поскольку значение МНО в базах данных не указывается, рассчитывали модифицированный показатель HAS-BLED с диапазоном значений от 0 до 8.

<sup>†</sup>Стандартная доза: апиксабан 5 мг, дабигатран 150 мг, ривароксабан 20 мг.

<sup>‡</sup>Сниженная доза: апиксабан 2,5 мг, дабигатран 75 мг, ривароксабан 10 мг или 15 мг. В общей сложности 4510 пациентов в группе лечения ривароксабаном–варфарином получали ривароксабан в дозе 10 мг. МНО, международное нормализованное отношение; НОАК, оральные антикоагулянты - антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

# Ограничения исследования

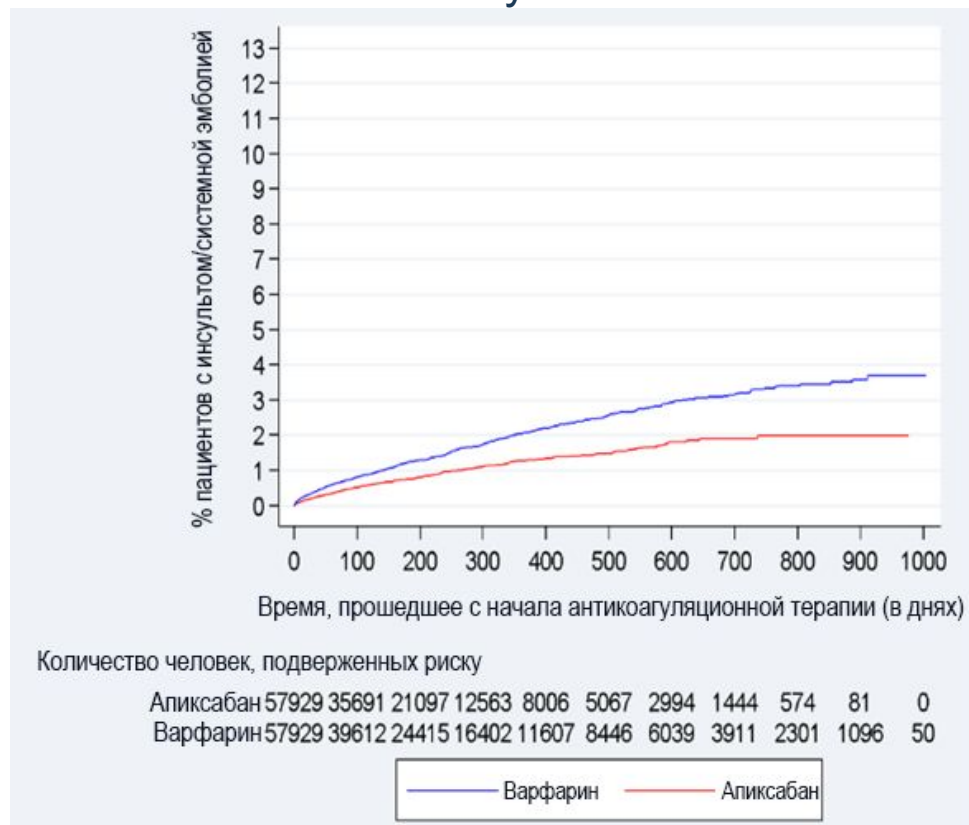
- По результатам данного исследования можно установить лишь статистические, но не причинно-следственные связи.
- Несмотря на то что когорты исследования подбирались исходно уравненные по степени риска для минимизации конфаундинга, возможно наличие сохраняющихся искажающих факторов.
- В клинической практике пациенты, получающие разные ОАК, могут характеризоваться систематическими расхождениями, соответственно результаты исследования могут быть подвержены систематической погрешности в той степени, в какой подобные расхождения оказались неучтенными. Прочие неизмерявшиеся факторы, в том числе, различия в клинической характеристике, связанных с лечащим врачом, клинической практикой и программой медицинского страхования, также могли исказить предполагаемую связь между экспозицией лекарственного средства (отдельный ОАК) и исходами (инсульт/СЭ и большое кровотечение). Данное ограничение оказалось особенно важным в случае интерпретации результатов сравнения разных вариантов НОАК между собой, с учетом нехватки прямых сравнительных исследований.
- Критерии оценки исходов основывались на кодах МКБ-9-КМ без дополнительной экспертизы с точными клиническими критериями или дополнительной проверкой в сравнении с медицинскими записями. Некоторые коды МКБ-9-КМ могли быть неправильно установлены, использовались ошибочно или не вносились в отчетность, что потенциально могло привести к возникновению погрешностей, связанных с неправильной классификацией.
- Не оценивались критерии снижения дозы НОАК из-за отсутствия полных данных о массе тела или уровне сывороточного креатинина/ клиренсе креатинина. Кроме того, отсутствовали значения лабораторных показателей, например, МНО. Как следствие, время в терапевтическом коридоре у пациентов, которым назначался варфарин, невозможно было определить.
- Многие важные с клинической точки зрения показатели (например, кровотечения легкой или средней степени тяжести), связанные с применением ОАК, не оценивались в рамках настоящего исследования, так как возможность их достоверной оценки на основании баз данных заявок отсутствовала.
- Записи об отпуске рецептурных препаратов использовались для оценки лекарственной экспозиции ОАК; однако невозможно было определить, принимался препарат в соответствии с предписаниями или нет.
- Пять информационных источников могут характеризоваться как учтенной, так и неучтенной разнородностью.
- Результаты настоящего исследования не распространяются на общую популяцию пациентов с НФП в США, так как в него не включались незастрахованные пациенты или пациенты, медицинское обслуживание которых полностью покрывается другими программами страхования в области здравоохранения.

МКБ-9-КМ, Международная классификация болезней 9-го пересмотра, клиническая модификация; МНО, международное нормализованное отношение; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонист витамина К; НФП, неклапанная фибрилляция предсердий; ОАК, оральные антикоагулянты; СЭ, системная эмболия.

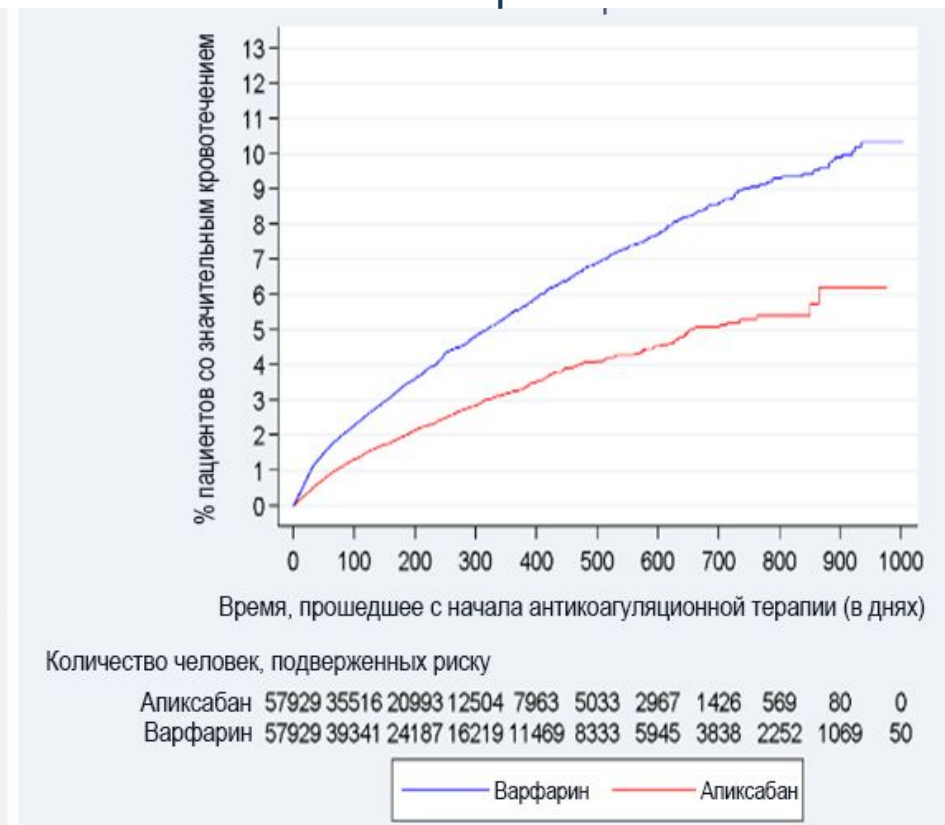
# Частота инсульта/СЭ и большого кровотечения во время лечения апиксабаном и варфарином

В время периода наблюдения кумулятивная частота инсульта/СЭ и большого кровотечения у пациентов, получавших апиксабан, была статистически значимо ниже, чем у пациентов, получавших варфарин в когортах, исходно уравниваемых по степени риска.

## Инсульт/СЭ



## Большое кровотечение



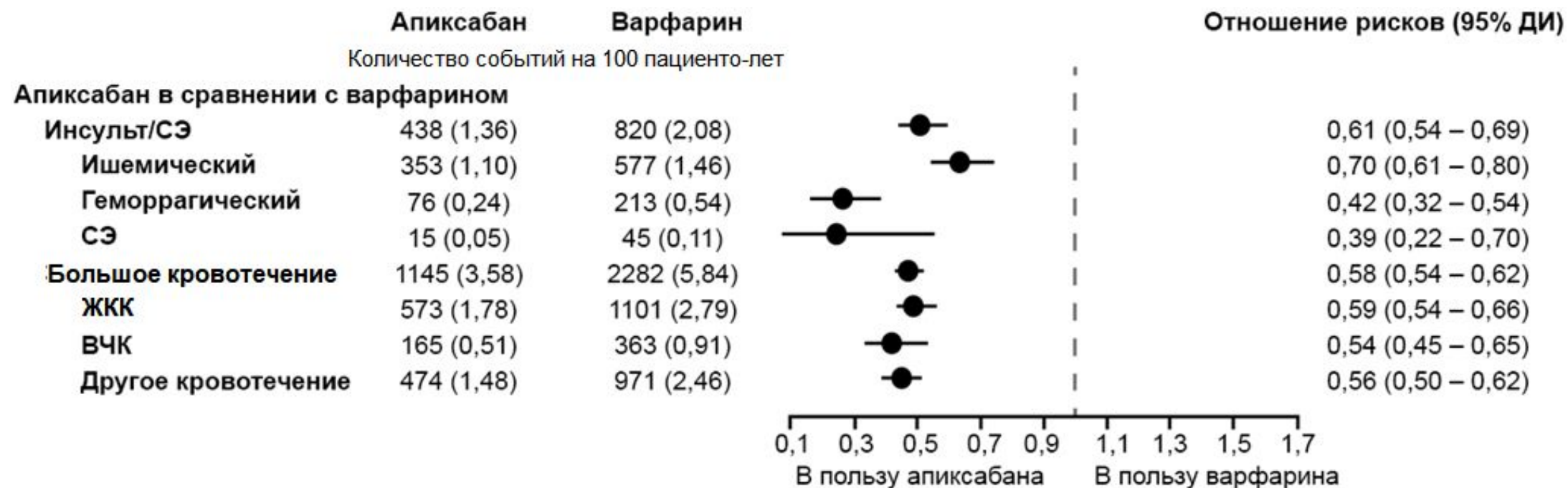
НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Применение апиксабана приводило к снижению относительного риска как всех видов инсульта/СЭ, так и большого кровотечения (включая ЖКК и внутричерепное) по сравнению с варфарином

Ретроспективный анализ в когортах, исходно уравненных по степени риска, n = 57 929 в каждой когорте



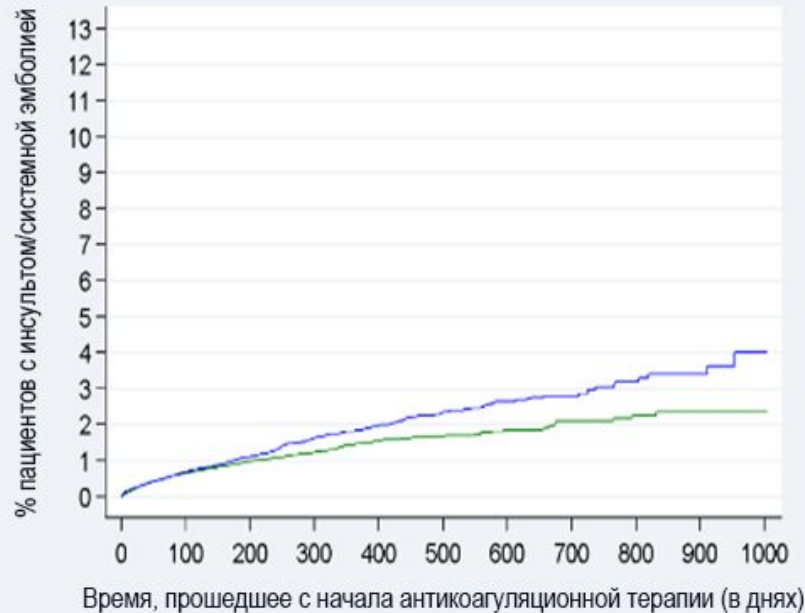
ДИ, доверительный интервал; ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение; ВЧК, внутричерепное кровоизлияние; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Частота инсульта/СЭ и большого кровотечения во время лечения дабигатраном и варфарином

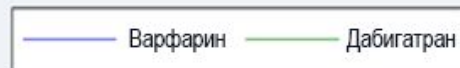
В время периода наблюдения кумулятивная частота инсульта/СЭ и большого кровотечения была ниже при применении дабигатрана по сравнению с приемом ривароксабаном

## Инсульт/СЭ

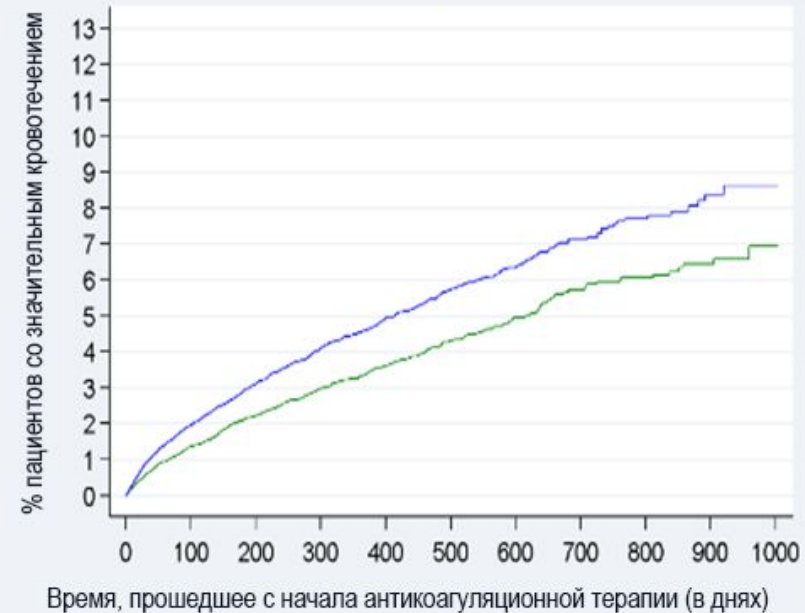


Количество человек, подверженных риску

Дабигатран	26838	16288	10324	7187	5277	3980	2906	1959	1217	638	22
Варфарин	26838	18379	11246	7558	5328	3890	2812	1800	1026	494	25



## Большое кровотечение



Количество человек, подверженных риску

Дабигатран	26838	16242	10294	7158	5255	3960	2888	1942	1207	630	22
Варфарин	26838	18267	11159	7505	5286	3850	2777	1772	1011	484	25



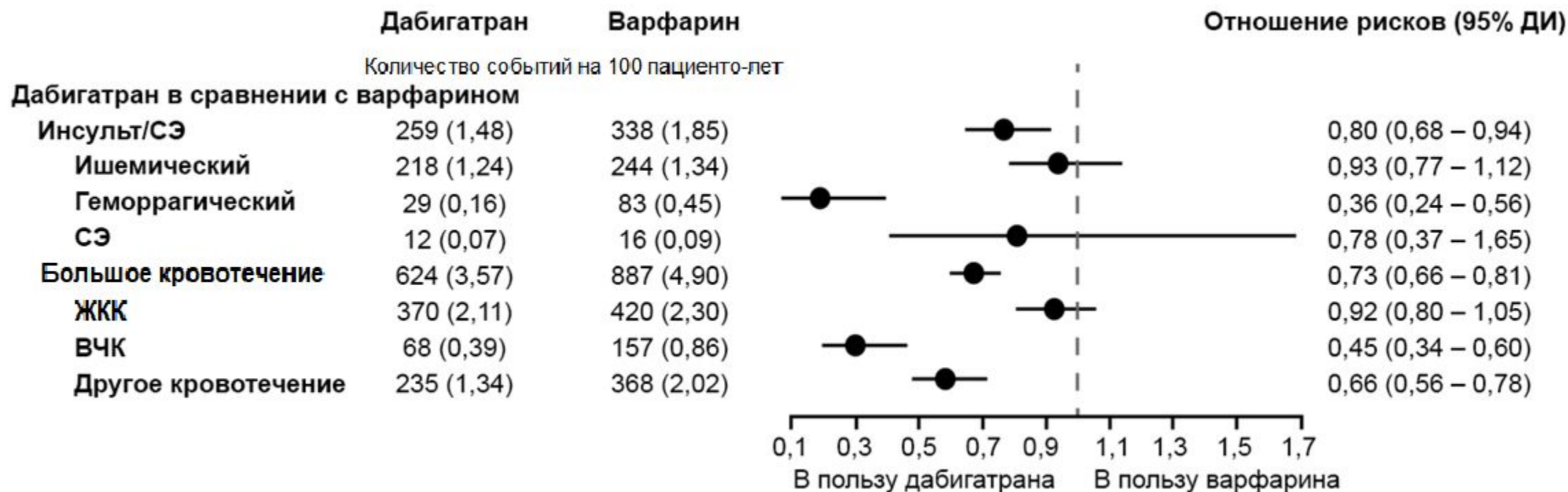
НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Применение дабигатрана приводило к снижению кумулятивного риска инсульта/СЭ и большого кровотечения по сравнению с варфарином. Риск ишемического инсульта, СЭ и ЖКК был сопоставим в обеих когортах

Ретроспективный анализ в когортах, исходно уравненных по степени риска, n = 26 838 в каждой когорте



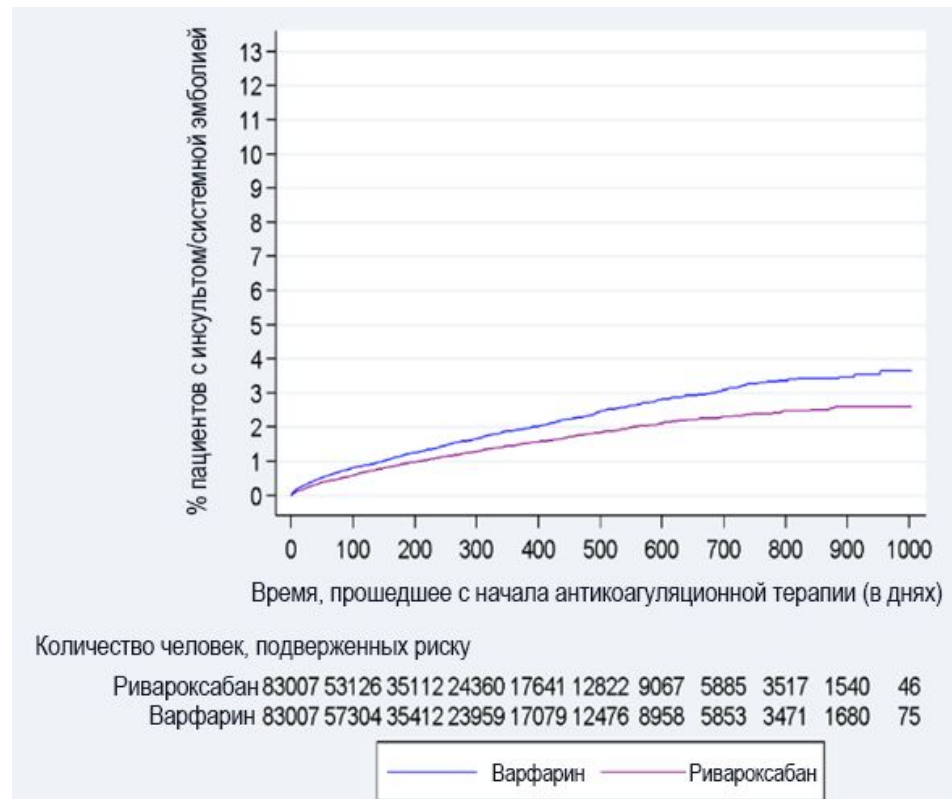
ДИ, доверительный интервал; ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение; ВЧК, внутримозговое кровоизлияние; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

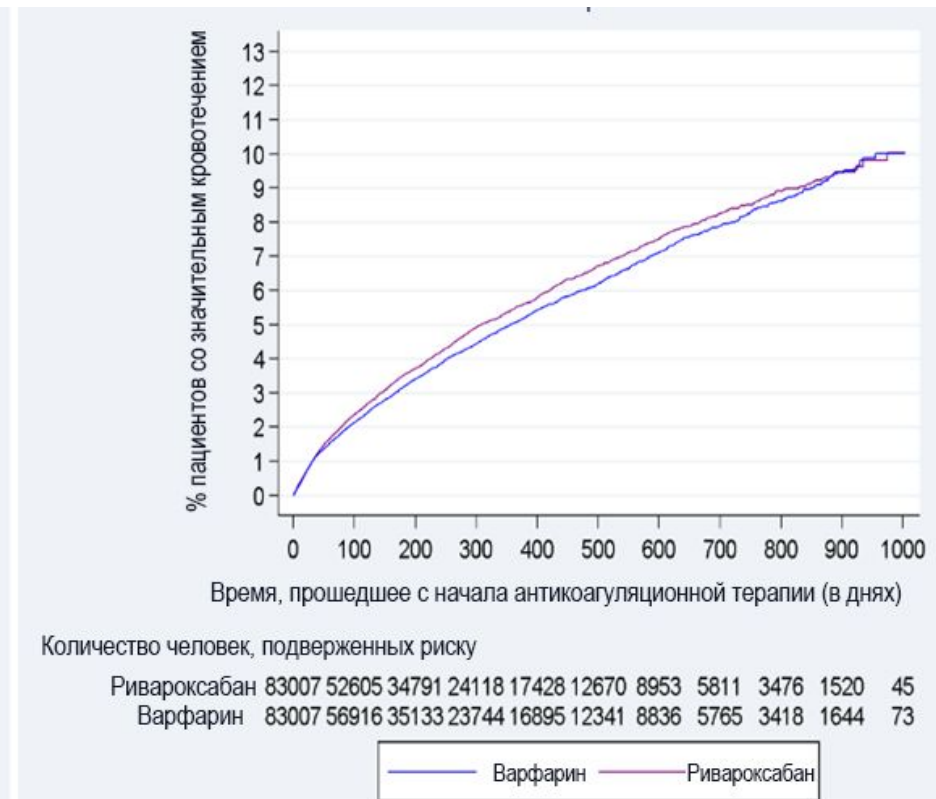
# Частота инсульта/СЭ и большого кровотечения во время лечения ривароксабаном и варфарином

В время периода наблюдения кумулятивная частота инсульта/СЭ при применении ривароксабана была ниже, чем варфарина, а риск большого кровотечения был сходным в обеих когортах

## Инсульт/СЭ



## Большое кровотечение

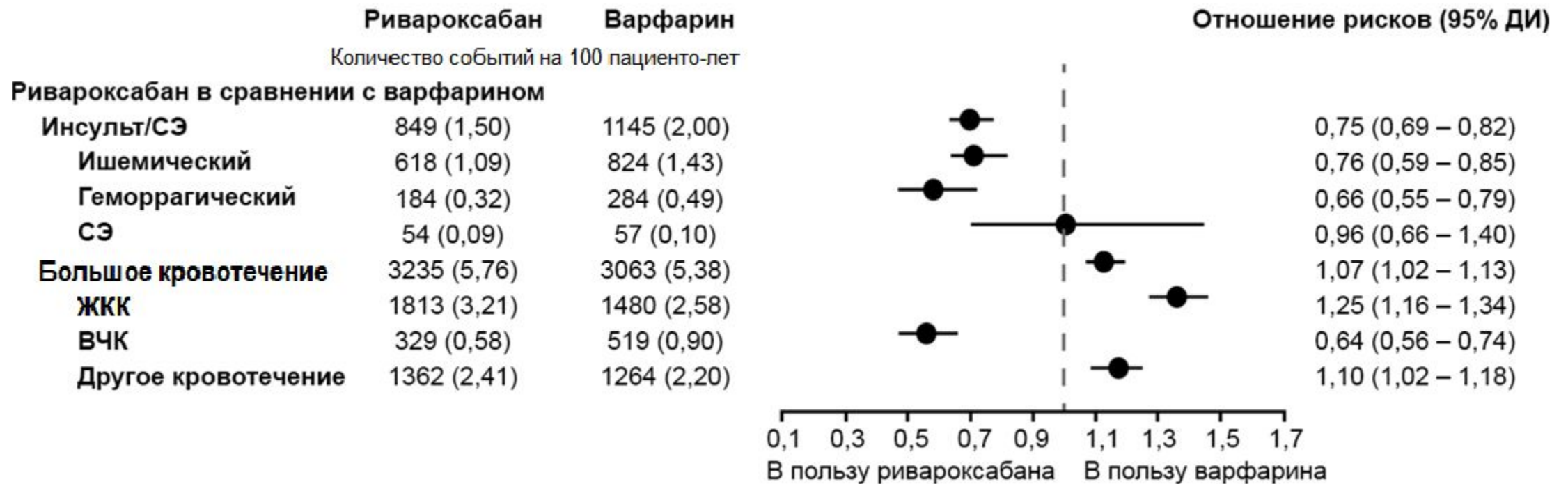


НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Ривароксабан по сравнению с варфарином приводил к снижению кумулятивного риска инсульта/СЭ и внутричерепного кровотечения, но увеличивал риск большого кровотечения в том числе ЖКК

Ретроспективный анализ в когортах, исходно уравненных по степени риска, n = 83 007 в каждой когорте



ДИ, доверительный интервал; ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение; ВЧК, внутричерепное кровоизлияние; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Частота инсульта/СЭ и большого кровотечения во время лечения апиксабаном и дабигатраном

В время периода наблюдения кумулятивная частота инсульта/СЭ и большого кровотечения в когорте пациентов, принимавших апиксабан была ниже чем дабигатран

## Инсульт/СЭ



## Большое кровотечение



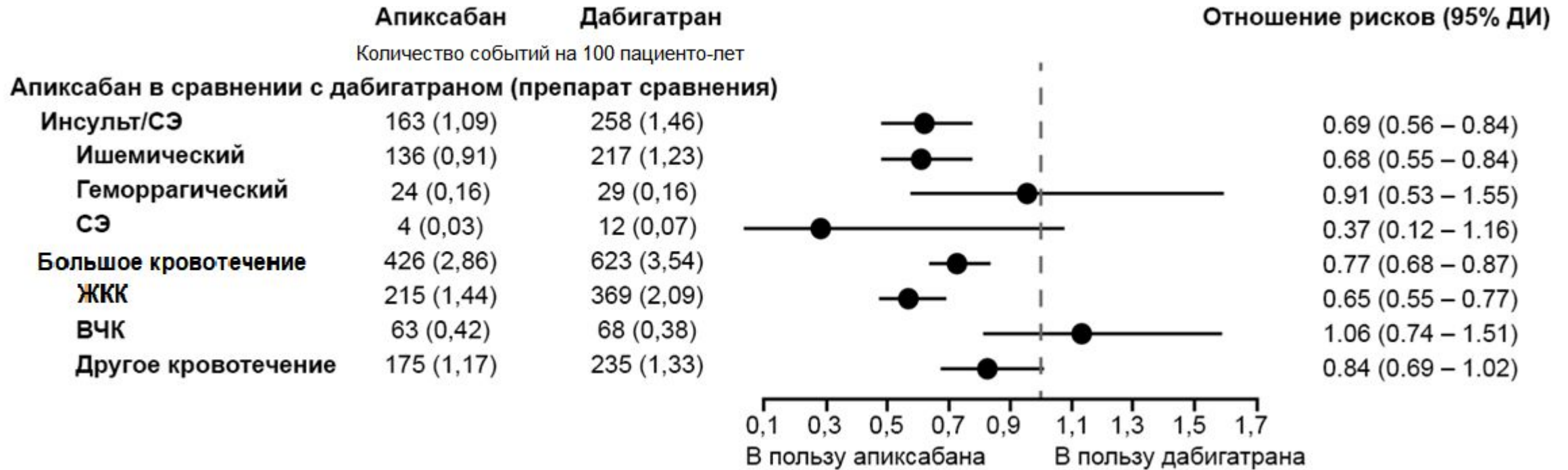
НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск инсульта/СЭ и большого кровотечения в когортах апиксабана и дабигатрана, исходно уравненный по степени риска в ретроспективном анализе

n = 27 096 в каждой когорте



ДИ, доверительный интервал; ЖКК, желудочно-кишечный; ВЧК, внутримозговое кровоизлияние; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

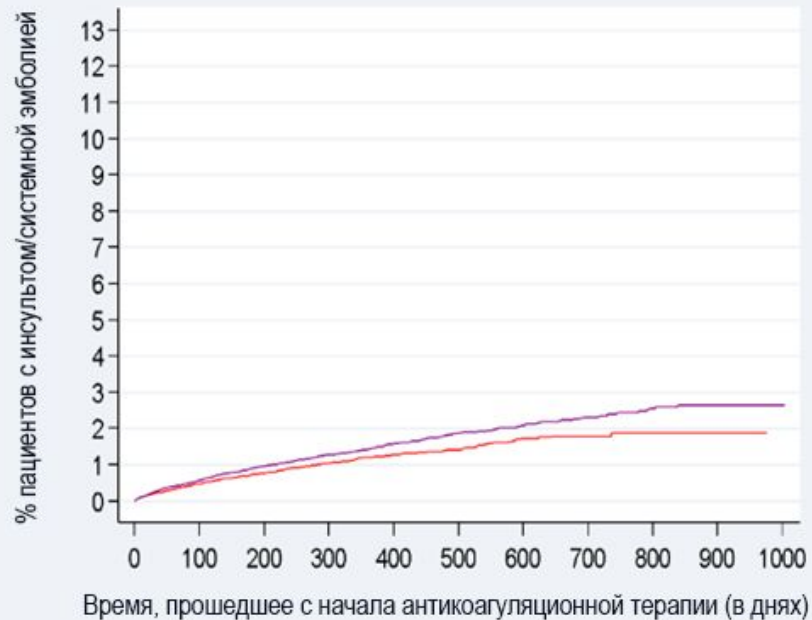
Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Частота инсульта/СЭ и большого кровотечения во время лечения апиксабаном и ривароксабаном

В время периода наблюдения кумулятивная частота инсульта/СЭ и большого кровотечения в когорте пациентов, принимавших апиксабан была ниже, чем в когорте ривароксабана

## Инсульт/СЭ

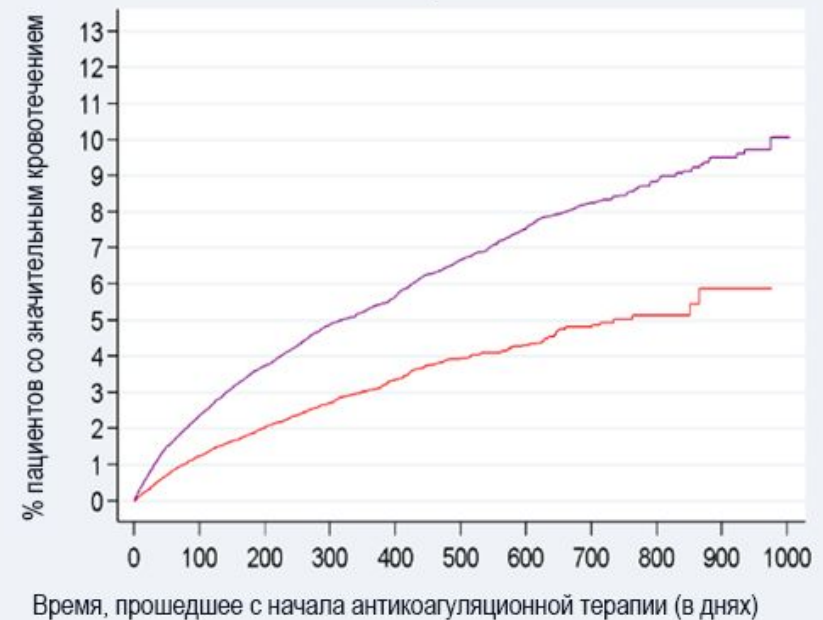


Количество человек, подверженных риску

Апиксабан	62619	38329	22487	13386	8511	5370	3164	1532	608	87	0
Ривароксабан	62619	39534	25754	17663	12671	9097	6317	4083	2453	1086	27



## Большое кровотечение



Количество человек, подверженных риску

Апиксабан	62619	38142	22381	13324	8466	5337	3136	1513	603	86	0
Ривароксабан	62619	39158	25545	17517	12547	8996	6239	4036	2427	1072	25

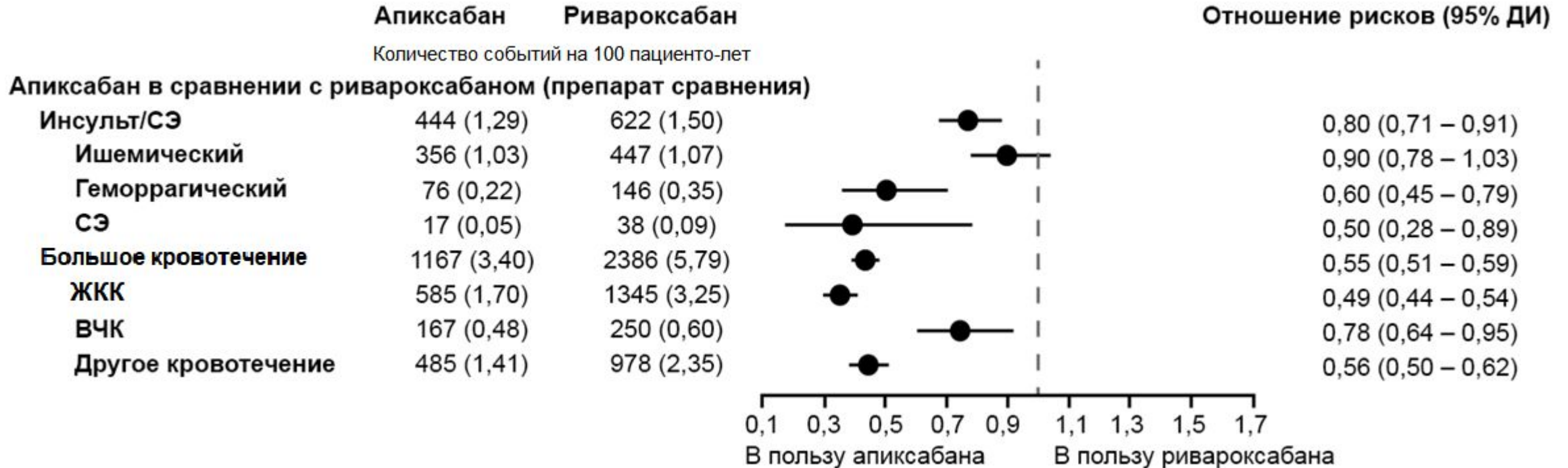


НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Относительный риск инсульта/СЭ и большого кровотечения в когортах апиксабана и ривароксабана, исходно уравненный по степени риска в ретроспективном анализе

n = 62 619 в каждой когорте



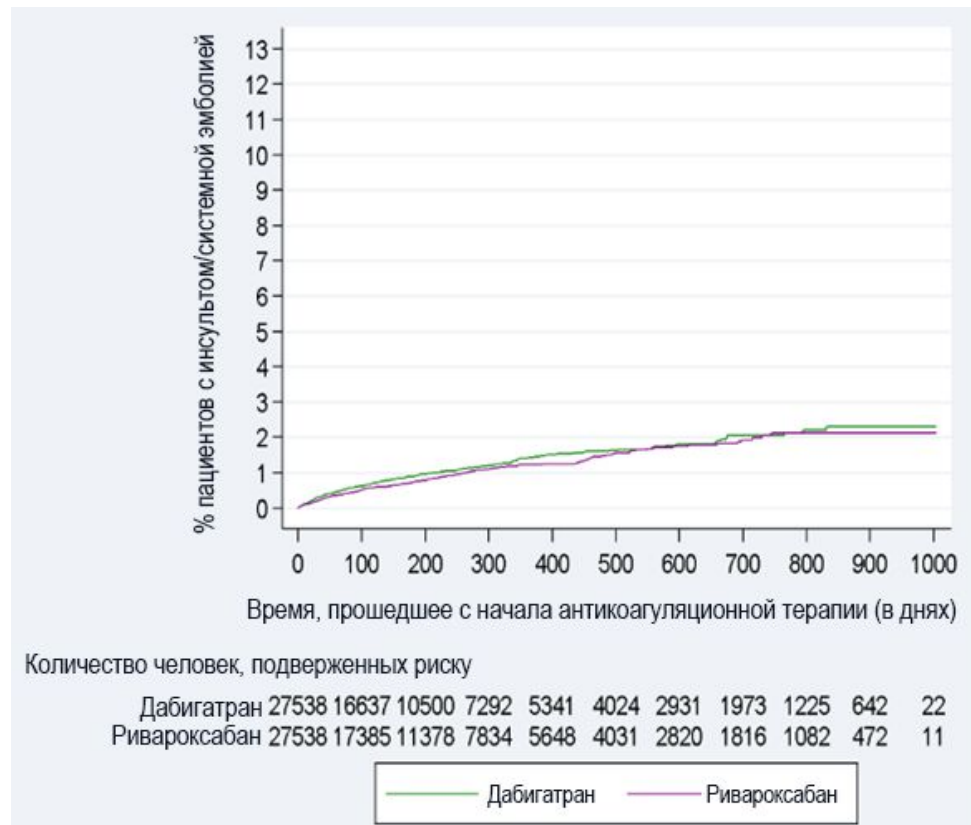
ДИ, доверительный интервал; ЖКК, желудочно-кишечный; ВЧК, внутримозговое кровоизлияние; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

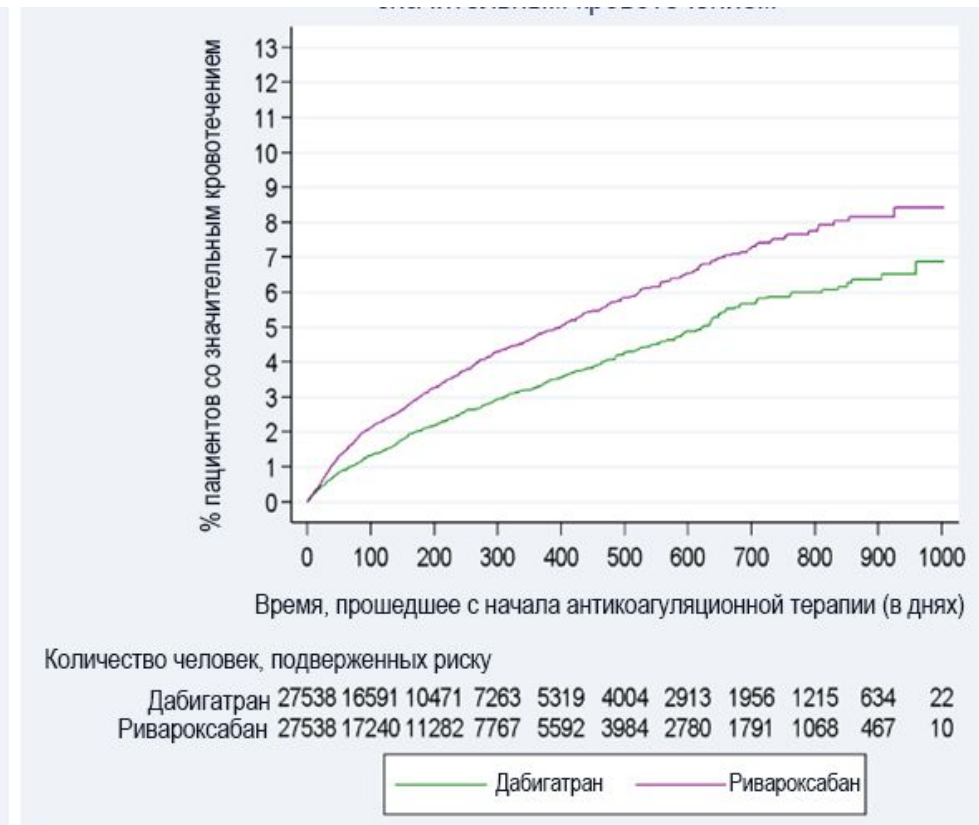
# Частота инсульта/СЭ и большого кровотечения во время лечения дабигатраном и ривароксабаном

В время периода наблюдения кумулятивная частота инсульта/СЭ в когортах пациентов принимавших дабигатран и ривароксабан была сходной, а риск большого кровотечения был ниже у когорте дабигатрана

## Инсульт/СЭ



## Большое кровотечение

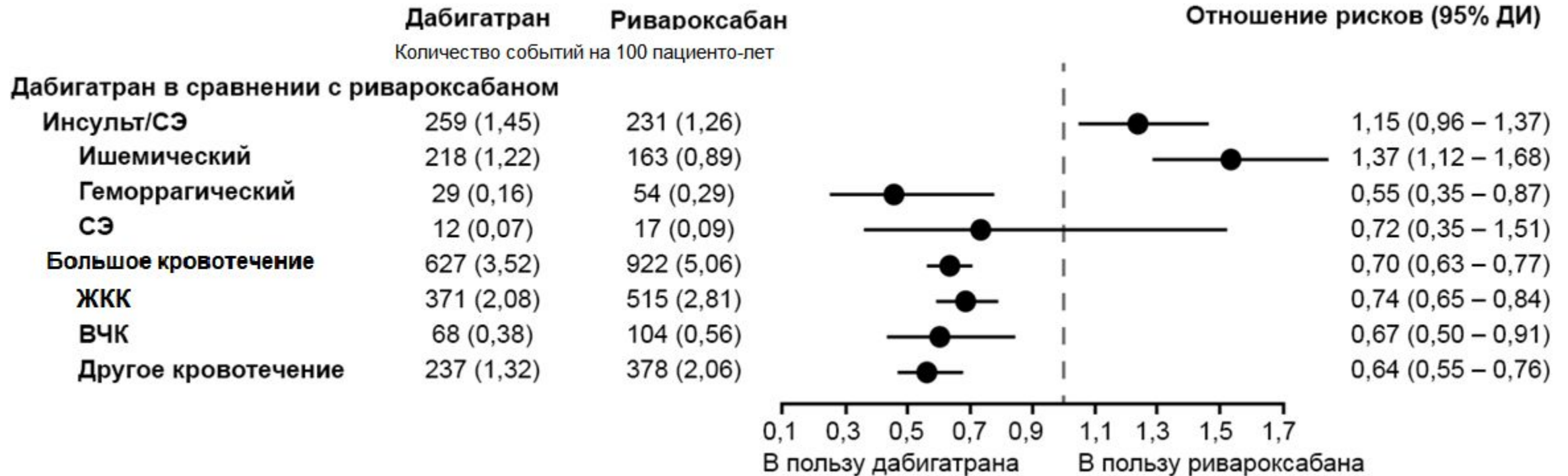


НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Относительный риск инсульта/СЭ и большого кровотечения в когортах дабигатрана и ривароксабана, исходно уравненный по степени риска в ретроспективном анализе

n = 27 538 в каждой когорте



ДИ, доверительный интервал; ЖК, желудочно-кишечный; ВЧК, внутримозговое кровоизлияние; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск инсульта/СЭ в когортах НОАК по сравнению с варфарином в зависимости от возраста, пола, балла по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Инсульт/СЭ	Аликсабан в сравнении с варфарином		Дабигатран в сравнении с варфарином		Ривароксабан в сравнении с варфарином	
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)
<b>Возраст, лет</b>						
< 65	50 (1,07) и 73 (1,35)	0,76 (0,53 – 1,08)*	30 (0,92) и 41 (1,22)	0,76 (0,47 – 1,22)	79 (1,18) и 98 (1,47)	0,81 (0,60 – 1,09)
65–74	121 (1,21) и 187 (1,47)	0,76 (0,61 – 0,96)*	62 (1,02) и 93 (1,44)	0,71 (0,51 – 0,98)	207 (1,05) и 283 (1,43)	0,74 (0,62 – 0,88)
75–79	69 (1,10) и 157 (2,02)	0,51 (0,38 – 0,68)*	62 (1,79) и 67 (1,84)	0,98 (0,69 – 1,38)	158 (1,33) и 216 (1,80)	0,74 (0,61 – 0,91)
≥ 80	198 (1,77) и 403 (2,98)	0,55 (0,47 – 0,65)*	105 (2,22) и 137 (2,89)	0,77 (0,60 – 0,99)	405 (2,20) и 548 (2,91)	0,76 (0,66 – 0,86)
<b>Пол</b>						
Мужчины	216 (1,28) и 375 (1,82)	0,66 (0,56 – 0,78)	123 (1,24) и 167 (1,61)	0,77 (0,61 – 0,97)	396 (1,31) и 536 (1,75)	0,75 (0,66 – 0,86)
Женщины	222 (1,45) и 445 (2,36)	0,57 (0,49 – 0,67)	136 (1,78) и 171 (2,17)	0,82 (0,66 – 1,03)	453 (1,71) и 609 (2,28)	0,75 (0,66 – 0,85)
<b>Балл по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>						
0–1	15 (0,59) и 14 (0,47)	1,18 (0,57 – 2,44)	9 (0,49) и 13 (0,65)	0,74 (0,32 – 1,72)	17 (0,43) и 19 (0,50)	0,86 (0,45 – 1,65)
2–3	77 (0,65) и 160 (1,13)	0,54 (0,41 – 0,71)*	59 (0,84) и 63 (0,87)	0,97 (0,68 – 1,38)	171 (0,79) и 240 (1,12)	0,72 (0,59 – 0,87)*
≥ 4	346 (1,95) и 646 (2,90)	0,62 (0,55 – 0,71)*	191 (2,20) и 262 (2,92)	0,76 (0,63 – 0,91)*	661 (2,11) и 886 (2,76)	0,77 (0,69 – 0,85)*

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами). ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск инсульта/СЭ в когортах НОАК по сравнению с варфарином в зависимости от балла по шкале HAS-BLED, ЗСН, ИБС и ЗПА в анамнезе

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Инсульт/СЭ	Апиксабан в сравнении с варфарином			Дабигатран в сравнении с варфарином			Ривароксабан в сравнении с варфарином		
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)		Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)		Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	
<b>Подгруппа</b>									
<b>Балл по HAS-BLED</b>									
< 3	79 (0,65) и 162 (1,07)	0,57 (0,43 – 0,74)	←	62 (0,78) и 86 (1,03)	0,75 (0,54 – 1,04)	←	172 (0,77) и 270 (1,19)	0,65 (0,54 – 0,79)*	→
≥ 3	359 (1,80) и 658 (2,71)	0,62 (0,54 – 0,70)	→	197 (2,06) и 252 (2,54)	0,81 (0,68 – 0,98)	→	677 (1,97) и 875 (2,53)	0,78 (0,71 – 0,86)*	→
<b>ЗСН</b>									
Нет	259 (1,10) и 510 (1,77)	0,58 (0,50 – 0,67)	→	164 (1,22) и 227 (1,62)	0,75 (0,61 – 0,92)	←	560 (1,33) и 753 (1,77)	0,75 (0,67 – 0,84)	→
Да	179 (2,10) и 310 (2,92)	0,67 (0,56 – 0,81)	→	95 (2,34) и 111 (2,63)	0,89 (0,68 – 1,17)	←	289 (2,00) и 392 (2,66)	0,75 (0,65 – 0,88)	→
<b>ИБС</b>									
Нет	177 (1,01) и 387 (1,78)	0,53 (0,44 – 0,64)*	→	116 (1,11) и 181 (1,64)	0,68 (0,54 – 0,85)*	←	409 (1,27) и 557 (1,71)	0,75 (0,66 – 0,85)	→
Да	261 (1,78) и 433 (2,44)	0,68 (0,58 – 0,79)*	→	143 (2,02) и 157 (2,19)	0,93 (0,74 – 1,16)*	←	440 (1,79) и 588 (2,37)	0,76 (0,67 – 0,86)	→
<b>ЗПА</b>									
Нет	309 (1,18) и 550 (1,73)	0,64 (0,55 – 0,73)	→	194 (1,31) и 236 (1,56)	0,84 (0,70 – 1,02)	←	610 (1,31) и 788 (1,69)	0,78 (0,70 – 0,87)	→
Да	129 (2,16) и 270 (3,51)	0,58 (0,47 – 0,71)	→	65 (2,42) и 102 (3,35)	0,72 (0,53 – 0,99)	←	239 (2,32) и 357 (3,31)	0,70 (0,60 – 0,83)	→

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

ИБС, ишемическая болезнь сердца; ЗСН, застойная сердечная недостаточность; ДИ, доверительный интервал; ОР, относительный риск; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; ЗПА, заболевание периферических артерий; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Относительный риск инсульта/СЭ в когортах НОАК по сравнению с варфарином в зависимости от наличия заболевания почек, сахарного диабета, инсульта в анамнезе и при использовании стандартной и сниженной дозы

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Инсульт/СЭ	Апиксабан в сравнении с варфарином			Дабигатран в сравнении с варфарином			Ривароксабан в сравнении с варфарином		
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)		Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)		Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	
<b>Заболевание почек</b>									
Нет	277 (1,09) и 538 (1,74)	0,59 (0,51 – 0,68)	■	198 (1,33) и 238 (1,54)	0,87 (0,72 – 1,05)†*	■	593 (1,28) и 801 (1,72)	0,75 (0,67 – 0,83)	■
Да	161 (2,37) и 282 (3,33)	0,66 (0,55 – 0,81)	★	61 (2,27) и 100 (3,59)	0,62 (0,45 – 0,86)†*	★	256 (2,46) и 344 (3,17)	0,77 (0,66 – 0,91)	★
<b>Диабет</b>									
Нет	227 (1,07) и 478 (1,85)	0,54 (0,46 – 0,63)*	■	146 (1,27) и 184 (1,56)	0,82 (0,66 – 1,02)	■	466 (1,26) и 667 (1,80)	0,70 (0,62 – 0,79)*	■
Да	211 (1,93) и 342 (2,52)	0,71 (0,60 – 0,85)*	★	113 (1,87) и 154 (2,39)	0,78 (0,61 – 0,99)	★	383 (1,94) и 478 (2,34)	0,82 (0,72 – 0,94)*	★
<b>Ранее перенесенный инсульт</b>									
Нет	250 (0,88) и 498 (1,44)	0,57 (0,49 – 0,67)†	■	177 (1,13) и 211 (1,30)	0,87 (0,71 – 1,06)	■	545 (1,09) и 715 (1,41)	0,77 (0,69 – 0,86)	■
Да	188 (4,96) и 322 (6,68)	0,67 (0,56 – 0,81)†	■	82 (4,35) и 127 (6,46)	0,68 (0,51 – 0,89)	■	304 (4,50) и 430 (6,31)	0,72 (0,62 – 0,83)	■
<b>Доза</b>									
Сниженная доза	130 (1,85) и 238 (2,76)	0,62 (0,50 – 0,77)	★	73 (2,74) и 61 (2,20)	1,30 (0,92 – 1,82)‡	★	316 (2,12) и 387 (2,40)	0,87 (0,75 – 1,01)	★
Стандартная доза	268 (1,19) и 452 (1,61)	0,68 (0,59 – 0,80)	■	166 (1,23) и 203 (1,43)	0,85 (0,70 – 1,05)	■	473 (1,20) и 621 (1,59)	0,76 (0,67 – 0,86)	★

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

†Показатель возраста включили в модель, так как он не был сбалансирован после проведения псевдорандомизации у пациентов, получавших апиксабан и варфарин и ранее перенесших инсульт, и у пациентов, получавших дабигатран и варфарин и имевших заболевание почек.

‡ИКЧ и анемия и нарушения свертывания крови включались в модель, так как эти показатели не были сбалансированы в отношении пациентов, получавших дабигатран в дозе 75 мг и варфарин. ИКЧ, индекс коморбидности Чарльсона; ДИ, доверительный интервал; ОР, относительный риск; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск большого кровотечения в когортах НОАК по сравнению с варфарином в зависимости от возраста, пола, балла по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Значительное кровотечение	Апиксабан в сравнении с варфарином			Дабигатран в сравнении с варфарином			Ривароксабан в сравнении с варфарином		
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)		Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)		Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	
<b>Подгруппа</b>									
<b>Возраст, лет</b>									
< 65	81 (1,73) и 187 (3,47)	0,48 (0,37 – 0,62)	←	39 (1,20) и 106 (3,15)	0,38 (0,26 – 0,55)*	←	150 (2,24) и 245 (3,68)	0,62 (0,50 – 0,76)*	←
65–74	294 (2,95) и 614 (4,85)	0,56 (0,49 – 0,65)	■	167 (2,75) и 285 (4,44)	0,62 (0,51 – 0,75)*	■	835 (4,27) и 904 (4,59)	0,93 (0,85 – 1,03)*	■
75–79	224 (3,60) и 472 (6,14)	0,55 (0,47 – 0,64)	■	118 (3,41) и 188 (5,21)	0,66 (0,52 – 0,83)*	■	693 (5,90) и 654 (5,50)	1,08 (0,97 – 1,20)*	■
≥ 80	546 (4,90) и 1009 (7,55)	0,61 (0,55 – 0,67)	■	300 (6,38) и 308 (6,56)	0,98 (0,83 – 1,14)*	■	1557 (8,57) и 1260 (6,75)	1,27 (1,18 – 1,37)*	■
<b>Пол</b>									
Мужчины	557 (3,32) и 1149 (5,63)	0,55 (0,50 – 0,61)	■	308 (3,12) и 486 (4,73)	0,66 (0,57 – 0,76)*	←	1512 (5,06) и 1556 (5,11)	0,99 (0,92 – 1,07)*	■
Женщины	588 (3,87) и 1133 (6,06)	0,60 (0,54 – 0,66)	■	316 (4,15) и 401 (5,13)	0,81 (0,70 – 0,94)*	←	1723 (6,55) и 1507 (5,70)	1,16 (1,08 – 1,24)*	←
<b>Показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>									
0–1	28 (1,11) и 58 (1,96)	0,53 (0,34 – 0,84)	←	11 (0,60) и 47 (2,36)	0,25 (0,13 – 0,48)*	←	54 (1,38) и 73 (1,94)	0,71 (0,50 – 1,01)*	←
2–3	237 (2,01) и 533 (3,77)	0,50 (0,43 – 0,58)	■	152 (2,17) и 242 (3,35)	0,65 (0,53 – 0,79)*	■	699 (3,27) и 768 (3,60)	0,92 (0,83 – 1,02)*	■
≥ 4	880 (4,98) и 1691 (7,68)	0,60 (0,56 – 0,66)	■	461 (5,33) и 598 (6,73)	0,80 (0,71 – 0,90)*	■	2482 (8,04) и 2222 (6,99)	1,15 (1,09 – 1,22)*	■

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами). ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Относительный риск большого кровотечения в когортах НОАК по сравнению с варфарином в зависимости от балла по шкале HAS-BLED, ЗСН, ИБС и ЗПА в анамнезе

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Значительное кровотечение	Апиксабан в сравнении с варфарином		Дабигатран в сравнении с варфарином		Ривароксабан в сравнении с варфарином	
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)
<b>Показатель HAS-BLED</b>						
< 3	193 (1,59) и 417 (2,76)	0,54 (0,46 – 0,64)	144 (1,81) и 225 (2,71)	0,66 (0,54 – 0,82)	638 (2,86) и 633 (2,79)	1,03 (0,92 – 1,15)
≥ 3	952 (4,80) и 1865 (7,78)	0,58 (0,53 – 0,63)	480 (5,04) и 662 (6,76)	0,75 (0,67 – 0,84)	2597 (7,67) и 2430 (7,10)	1,08 (1,02 – 1,14)
<b>ЗСН</b>						
Нет	580 (2,46) и 1225 (4,27)	0,54 (0,49 – 0,60)*	334 (2,48) и 510 (3,66)	0,68 (0,59 – 0,78)	1800 (4,29) и 1725 (4,07)	1,06 (0,99 – 1,13)
Да	565 (6,70) и 1057 (10,14)	0,62 (0,56 – 0,69)*	290 (7,18) и 377 (9,07)	0,80 (0,68 – 0,93)	1435 (10,08) и 1338 (9,23)	1,10 (1,02 – 1,18)
<b>ИБС</b>						
Нет	428 (2,46) и 869 (4,01)	0,57 (0,51 – 0,65)	269 (2,58) и 388 (3,52)	0,73 (0,63 – 0,85)	1331 (4,16) и 1268 (3,91)	1,07 (0,99 – 1,15)
Да	717 (4,91) и 1413 (8,10)	0,57 (0,52 – 0,62)	355 (5,03) и 499 (7,06)	0,72 (0,63 – 0,82)	1904 (7,87) и 1795 (7,34)	1,08 (1,01 – 1,15)
<b>ЗПА</b>						
Нет	774 (2,97) и 1520 (4,82)	0,58 (0,53 – 0,63)	453 (3,06) и 612 (4,06)	0,75 (0,67 – 0,85)	2239 (4,86) и 2109 (4,56)	1,07 (1,01 – 1,14)
Да	371 (6,28) и 762 (10,07)	0,59 (0,52 – 0,66)	171 (6,43) и 275 (9,16)	0,70 (0,58 – 0,85)	996 (9,83 ) и 954 (8,97)	1,10 (1,01 – 1,20)

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

ИБС, ишемическая болезнь сердца; ЗСН, застойная сердечная недостаточность; ДИ, доверительный интервал; ОР, относительный риск; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; ЗПА, заболевание периферических артерий.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск большого кровотечения в когортах НОАК по сравнению с варфарином в зависимости от наличия заболевания почек, сахарного диабета, инсульта в анамнезе и при использовании стандартной и сниженной дозы

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Значительное кровотечение	Апиксабан в сравнении с варфарином			Дабигатран в сравнении с варфарином			Ривароксабан в сравнении с варфарином		
	Подгруппа	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)		
<b>Заболевание почек</b>									
Нет	676 (2,68) и 1290 (4,19)	0,60 (0,55 – 0,66)	■	409 (2,76) и 582 (3,79)	0,73 (0,65 – 0,83)†	■	2129 (4,64) и 1919 (4,15)	1,12 (1,06 – 1,19)*	■
Да	469 (6,94) и 992 (11,98)	0,55 (0,49 – 0,61)	■	215 (8,06) и 305 (11,15)	0,71 (0,60 – 0,85)†	■	1106 (10,81) и 1144 (10,75)	1,01 (0,93 – 1,09)*	■
<b>Диабет</b>									
Нет	619 (2,93) и 1249 (4,86)	0,57 (0,51 – 0,62)	■	341 (2,98) и 491 (4,20)	0,71 (0,62 – 0,82)	■	1833 (5,01) и 1674 (4,56)	1,11 (1,04 – 1,18)	■
Да	526 (4,84) и 1033 (7,70)	0,59 (0,53 – 0,65)	■	283 (4,70) и 396 (6,19)	0,75 (0,65 – 0,88)	■	1402 (7,17) и 1389 (6,89)	1,04 (0,96 – 1,12)	■
<b>Ранее перенесенный инсульт</b>									
Нет	909 (3,22) и 1864 (5,44)	0,56 (0,51 – 0,60)†	■	516 (3,31) и 743 (4,61)	0,72 (0,64 – 0,80)	■	2641 (5,34) и 2526 (5,04)	1,06 (1,01 – 1,12)	■
Да	236 (6,22) и 418 (8,70)	0,64 (0,55 – 0,76)†	■	108 (5,71) и 144 (7,29)	0,79 (0,61 – 1,01)	■	594 (8,87) и 537 (7,87)	1,14 (1,01 – 1,28)	■
<b>Доза</b>									
Сниженная доза	348 (4,97) и 695 (8,16)	0,57 (0,50 – 0,65)	✱	174 (6,53) и 215 (7,86)	0,89 (0,73 – 1,09)‡	✱	1206 (8,17) и 1160 (7,28)	1,11 (1,02 – 1,20)	✱
Стандартная доза	725 (3,23) и 1310 (4,70)	0,64 (0,59 – 0,70)	✱	424 (3,16) и 619 (4,39)	0,72 (0,63 – 0,81)	✱	1896 (4,85) и 1707 (4,40)	1,11 (1,04 – 1,18)	✱

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

0 1 2 3 4

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

†Возраст включили в модель, так как он не был сбалансирован после псевдорандомизации у пациентов, получавших апиксабан и варфарин и ранее перенесших инсульт, и у пациентов, получавших дабигатран и варфарин и имевших заболевание почек. ‡ИКЧ и анемия и нарушения свертывания крови включались в модель, так как эти показатели не были сбалансированы после псевдорандомизации у пациентов, получавших дабигатран в дозе 75 мг и варфарин.

ИКЧ, индекс коморбидности Чарльсона; ДИ, доверительный интервал; ОР, относительный риск; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск инсульта/СЭ в когортах НОАК при сравнении между собой в зависимости от возраста, пола, балла по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Инсульт/СЭ	Апиксабан в сравнении с дабигатраном		Апиксабан в сравнении с ривароксабаном		Дабигатран в сравнении с ривароксабаном	
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)
<b>Возраст, лет</b>						
< 65	20 (0,65) и 30 (0,87)	0,70 (0,40 – 1,23)	58 (0,90) и 63 (0,84)	1,01 (0,71 – 1,45)	31 (0,87) и 24 (0,63)	1,35 (0,79 – 2,31)
65–74	49 (0,98) и 61 (1,01)	0,89 (0,61 – 1,29)	122 (1,17) и 152 (1,15)	0,94 (0,74 – 1,19)	62 (1,01) и 66 (1,06)	0,96 (0,68 – 1,35)
75–79	25 (0,87) и 62 (1,80)	0,44 (0,28 – 0,70)	71 (1,11) и 106 (1,40)	0,74 (0,55 – 1,00)	61 (1,76) и 53 (1,43)	1,22 (0,84 – 1,76)
≥ 80	69 (1,74) и 105 (2,22)	0,71 (0,53 – 0,97)	193 (1,73) и 301 (2,28)	0,71 (0,59 – 0,85)	105 (2,22) и 88 (1,89)	1,19 (0,90 – 1,58)
<b>Пол</b>						
Мужчины	90 (1,05) и 122 (1,22)	0,79 (0,61 – 1,04)	220 (1,20) и 277 (1,27)	0,88 (0,74 – 1,06)	123 (1,21) и 118 (1,12)	1,08 (0,84 – 1,39)
Женщины	73 (1,15) и 136 (1,77)	0,59 (0,44 – 0,79)	224 (1,40) и 345 (1,75)	0,74 (0,63 – 0,88)	136 (1,77) и 113 (1,44)	1,22 (0,95 – 1,57)
<b>Показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>						
0–1	7 (0,38) и 9 (0,45)	0,79 (0,30 – 2,13)	16 (0,46) и 18 (0,43)	1,02 (0,52 – 1,99)	10 (0,48) и 7 (0,31)	1,52 (0,58 – 3,99)
2–3	34 (0,57) и 59 (0,84)	0,62 (0,40 – 0,94)	90 (0,69) и 128 (0,82)	0,79 (0,60 – 1,03)	59 (0,83) и 49 (0,67)	1,23 (0,84 – 1,80)
≥ 4	122 (1,73) и 90 (2,20)	0,71 (0,57 – 0,90)	338 (1,89) и 476 (2,20)	0,80 (0,69 – 0,91)	190 (2,19) и 175 (1,98)	1,11 (0,90 – 1,36)

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, категория застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст, сахарный диабет, инсульт/транзиторная ишемическая атака, сосудистое заболевание, возраст, пол; ДИ, доверительный интервал; ОР, относительный риск; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Относительный риск инсульта/СЭ в когортах НОАК при сравнении между собой зависимости от балла по шкале HAS-BLED, ЗСН, ИБС и ЗПА в анамнезе

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Инсульт/СЭ	Апиксабан в сравнении с дабигатраном		Апиксабан в сравнении с ривароксабаном		Дабигатран в сравнении с ривароксабаном	
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)
<b>Показатель HAS-BLED</b>						
< 3	37 (0,53) и 62 (0,76)	0,64 (0,43 – 0,96)	90 (0,65) и 124 (0,72)	0,84 (0,64 – 1,10)	63 (0,76) и 50 (0,59)	1,28 (0,88 – 1,85)
≥ 3	126 (1,58) и 196 (2,06)	0,70 (0,56 – 0,88)	354 (1,73) и 498 (2,05)	0,79 (0,69 – 0,90)	196 (2,04) и 181 (1,83)	1,12 (0,92 – 1,37)
<b>ЗСН</b>						
Нет	97 (0,84) и 163 (1,20)	0,64 (0,50 – 0,83)	269 (1,04) и 423 (1,34)	0,72 (0,62 – 0,84)*	164 (1,19) и 153 (1,07)	1,10 (0,89 – 1,38)
Да	66 (1,97) и 95 (2,35)	0,77 (0,56 – 1,06)	175 (2,03) и 199 (1,97)	0,96 (0,79 – 1,18)*	95 (2,33) и 78 (1,89)	1,24 (0,92 – 1,67)
<b>ИБС</b>						
Нет	72 (0,80) и 117 (1,11)	0,67 (0,50 – 0,89)	183 (0,96) и 300 (1,26)	0,96 (0,79 – 1,18)*	117 (1,09) и 110 (0,99)	1,10 (0,84 – 1,42)
Да	91 (1,53) и 141 (1,99)	0,71 (0,54 – 0,92)	261 (1,71) и 322 (1,81)	0,89 (0,75 – 1,04)*	142 (1,99) и 121 (1,65)	1,20 (0,94 – 1,53)
<b>ЗПА</b>						
Нет	115 (0,91) и 193 (1,29)	0,65 (0,52 – 0,82)	315 (1,11) и 441 (1,29)	0,80 (0,69 – 0,93)	194 (1,28) и 157 (1,02)	1,26 (1,02 – 1,55)
Да	48 (2,07) и 65 (2,42)	0,79 (0,54 – 1,15)	129 (2,14) и 181 (2,44)	0,82 (0,65 – 1,03)	65 (2,41) и 74 (2,52)	0,95 (0,68 – 1,33)

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

ИБС, ишемическая болезнь сердца; ЗСН, застойная сердечная недостаточность; ДИ, доверительный интервал; HAS-BLED, наличие гипертензии, нарушений почечной/печеночной функции, инсульта, кровотечений в анамнезе или предрасположенность к ним, нестабильное международное нормализованное отношение; ОР, относительный риск; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; ЗПА, заболевание периферических артерий; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск инсульта/СЭ в когортах НОАК при сравнении между собой в зависимости от наличия заболевания почек, сахарного диабета, инсульта в анамнезе и при использовании стандартной и сниженной дозы

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Инсульт/СЭ	Апиксабан в сравнении с дабигатраном		Апиксабан в сравнении с ривароксабаном		Дабигатран в сравнении с ривароксабаном	
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)
<b>Заболевание почек</b>						
Нет	122 (0,96) и 197 (1,32)	0,67 (0,54 – 0,85)	292 (1,05) и 429 (1,27)	0,77 (0,67 – 0,90)	198 (1,31) и 164 (1,05)	1,24 (1,01 – 1,53)
Да	41 (1,84) и 61 (2,27)	0,74 (0,50 – 1,10)	152 (2,26) и 193 (2,44)	0,87 (0,70 – 1,07)	61 (2,26) и 67 (2,48)	0,92 (0,65 – 1,30)
<b>Диабет</b>						
Нет	81 (0,82) и 146 (1,25)	0,60 (0,46 – 0,79)	236 (1,02) и 348 (1,24)	0,77 (0,65 – 0,91)	147 (1,25) и 121 (1,02)	1,23 (0,97 – 1,57)
Да	82 (1,63) и 112 (1,87)	0,81 (0,61 – 1,07)	208 (1,83) и 274 (2,02)	0,84 (0,70 – 1,01)	112 (1,83) и 110 (1,69)	1,07 (0,82 – 1,39)
<b>Ранее перенесенный инсульт</b>						
Нет	99 (0,73) и 176 (1,12)	0,61 (0,47 – 0,77)*	261 (0,85) и 398 (1,08)	0,74 (0,63 – 0,86)*	178 (1,11) и 149 (0,91)	1,23 (0,99 – 1,52)
Да	64 (4,60) и 82 (4,36)	0,94 (0,68 – 1,30)*	183 (4,84) и 224 (4,71)	0,94 (0,77 – 1,15)*	81 (4,30) и 82 (4,24)	1,02 (0,75 – 1,38)
<b>Доза</b>						
Сниженная доза	35 (1,91) и 60 (2,75)	0,64 (0,42 – 0,97)	102 (1,63) и 144 (2,02)	0,76 (0,59 – 0,98)	70 (2,70) и 47 (1,88)	1,47 (1,01 – 2,12)
Стандартная доза	114 (0,98) и 156 (1,14)	0,79 (0,62 – 1,01)	260 (1,04) и 362 (1,17)	0,82 (0,70 – 0,97)	177 (1,19) и 179 (1,16)	1,03 (0,83 – 1,26)

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; ОПС, непараметрический метод отбора подобного по коэффициенту склонности; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Относительный риск большого кровотечения в когортах НОАК при сравнении между собой в зависимости от возраста, пола, балла по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Значительное кровотечение	Апиксабан в сравнении с дабигатраном		Апиксабан в сравнении с ривароксабаном		Дабигатран в сравнении с ривароксабаном	
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)
<b>Подгруппа</b>						
<b>Возраст, лет</b>						
< 65	41 (1,33) и 40 (1,17)	1,09 (0,71 – 1,69)	97 (1,50) и 152 (2,02)	0,70 (0,54 – 0,90)*	41 (1,15) и 73 (1,92)	0,59 (0,40 – 0,87)
65–74	119 (2,40) и 166 (2,75)	0,81 (0,64 – 1,03)	303 (2,92) и 606 (4,60)	0,58 (0,51 – 0,67)*	168 (2,76) и 235 (3,81)	0,72 (0,59 – 0,88)
75–79	82 (2,86) и 118 (3,44)	0,78 (0,59 – 1,04)	229 (3,61) и 455 (6,06)	0,55 (0,47 – 0,65)*	118 (3,42) и 209 (5,70)	0,60 (0,48 – 0,75)
≥ 80	184 (4,65) и 299 (6,37)	0,68 (0,57 – 0,82)	538 (4,86) и 1173 (9,01)	0,50 (0,45 – 0,55)*	300 (6,38) и 405 (8,82)	0,73 (0,63 – 0,85)
<b>Пол</b>						
Мужчины	217 (2,54) и 306 (3,08)	0,78 (0,66 – 0,93)	572 (3,13) и 1095 (5,05)	0,58 (0,52 – 0,64)	309 (3,05) и 455 (4,34)	0,70 (0,61 – 0,81)
Женщины	209 (3,30) и 317 (4,15)	0,75 (0,63 – 0,89)	595 (3,72) и 1291 (6,60)	0,52 (0,47 – 0,58)	318 (4,15) и 467 (6,03)	0,69 (0,60 – 0,79)
<b>Показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>						
0–1	16 (0,86) и 11 (0,56)	1,50 (0,70 – 3,23)	34 (0,98) и 63 (1,50)	0,62 (0,41 – 0,94)	11 (0,53) и 32 (1,42)	0,37 (0,19 – 0,73)
2–3	112 (1,87) и 151 (2,15)	0,82 (0,64 – 1,04)	262 (2,02) и 530 (3,40)	0,55 (0,48 – 0,64)	154 (2,17) и 225 (3,11)	0,70 (0,57 – 0,86)
≥ 4	298 (4,25) и 461 (5,36)	0,74 (0,64 – 0,86)	871 (4,89) и 1793 (8,37)	0,54 (0,50 – 0,58)	462 (5,34) и 665 (7,61)	0,70 (0,62 – 0,79)

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, категория застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст, сахарный диабет, инсульт/транзиторная ишемическая атака, сосудистое заболевание, возраст, пол; ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск большого кровотечения в когортах НОАК при сравнении между собой зависимости от балла по шкале HAS-BLED, ЗСН, ИБС и ЗПА в анамнезе

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Значительное кровотечение	Апиксабан в сравнении с дабигатраном		Апиксабан в сравнении с ривароксабаном		Дабигатран в сравнении с ривароксабаном	
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)
<b>Показатель HAS-BLED</b>						
< 3	93 (1,34) и 143 (1,77)	0,72 (0,55 – 0,93)	213 (1,53) и 462 (2,69)	0,53 (0,45 – 0,62)	146 (1,77) и 206 (2,44)	0,72 (0,58 – 0,89)
≥ 3	333 (4,20) и 480 (5,06)	0,78 (0,68 – 0,90)	954 (4,68) и 1924 (8,00)	0,54 (0,50 – 0,59)	481 (5,04) и 716 (7,32)	0,69 (0,62 – 0,78)
<b>ЗСН</b>						
Нет	245 (2,12) и 333 (2,45)	0,82 (0,70 – 0,97)	615 (2,39) и 1358 (4,34)	0,51 (0,47 – 0,57)*	336 (2,44) и 518 (3,66)	0,67 (0,58 – 0,76)
Да	181 (5,43) и 290 (7,23)	0,71 (0,59 – 0,86)	552 (6,47) и 1028 (10,38)	0,58 (0,53 – 0,65)*	291 (7,18) и 404 (9,94)	0,72 (0,62 – 0,84)
<b>ИБС</b>						
Нет	192 (2,14) и 268 (2,54)	0,80 (0,66 – 0,96)	443 (2,32) и 972 (4,11)	0,52 (0,47 – 0,59)	271 (2,53) и 408 (3,71)	0,68 (0,59 – 0,80)
Да	234 (3,96) и 355 (5,03)	0,74 (0,63 – 0,88)	724 (4,77) и 1414 (8,03)	0,56 (0,51 – 0,61)	356 (5,01) и 514 (7,11)	0,70 (0,61 – 0,81)
<b>ЗПА</b>						
Нет	316 (2,51) и 452 (3,03)	0,79 (0,68 – 0,91)	797 (2,82) и 1649 (4,86)	0,54 (0,50 – 0,59)	455 (3,01) и 654 (4,27)	0,70 (0,62 – 0,79)
Да	110 (4,77) и 171 (6,43)	0,71 (0,55 – 0,90)	370 (6,20) и 737 (10,10)	0,57 (0,50 – 0,65)	172 (6,44) и 268 (9,24)	0,69 (0,57 – 0,84)

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами).

ИБС, ишемическая болезнь сердца; ЗСН, застойная сердечная недостаточность; ДИ, доверительный интервал; ОР, относительный риск; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; ЗПА, заболевание периферических артерий.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.



# Относительный риск большого кровотечения в когортах НОАК при сравнении между собой в зависимости от наличия заболевания почек, сахарного диабета, инсульта в анамнезе и при использовании стандартной и сниженной дозы

Ретроспективное исследование в сопоставимых по исходному риску когортах

Значительное кровотечение	Апиксабан в сравнении с дабигатраном		Апиксабан в сравнении с ривароксабаном		Дабигатран в сравнении с ривароксабаном	
	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)	Количество явлений (частота – на 100 человеко-лет)	ОР (95% ДИ)
<b>Заболевание почек</b>						
Нет	289 (2,28) и 408 (2,73)	0,79 (0,68 – 0,92)	718 (2,60) и 1540 (4,60)	0,53 (0,48 – 0,58)	411 (2,72) и 638 (4,10)	0,66 (0,58 – 0,75)
Да	137 (6,18) и 215 (8,08)	0,72 (0,58 – 0,90)	449 (6,74) и 846 (10,88)	0,58 (0,52 – 0,65)	216 (8,09) и 284 (10,67)	0,76 (0,64 – 0,91)
<b>Диабет</b>						
Нет	231 (2,35) и 339 (2,92)	0,76 (0,64 – 0,90)	641 (2,79) и 1407 (5,06)	0,51 (0,47 – 0,57)*	342 (2,92) и 547 (4,64)	0,63 (0,55 – 0,72)*
Да	195 (3,88) и 284 (4,75)	0,78 (0,65 – 0,93)	526 (4,64) и 979 (7,30)	0,59 (0,53 – 0,66)*	285 (4,69) и 375 (5,82)	0,80 (0,68 – 0,93)*
<b>Ранее перенесенный инсульт</b>						
Нет	345 (2,56) и 514 (3,27)	0,74 (0,65 – 0,85)	935 (3,07) и 1950 (5,34)	0,54 (0,50 – 0,58)	518 (3,26) и 755 (4,63)	0,70 (0,63 – 0,78)
Да	81 (5,80) и 109 (5,78)	0,93 (0,70 – 1,24)	232 (6,13) и 436 (9,23)	0,61 (0,52 – 0,71)	109 (5,77) и 167 (8,69)	0,67 (0,52 – 0,85)
<b>Доза</b>						
Сниженная доза	83 (4,56) и 150 (6,90)	0,60 (0,46 – 0,79)	305 (4,89) и 621 (8,82)	0,52 (0,45 – 0,60)	172 (6,65) и 190 (7,73)	0,88 (0,72 – 1,09)
Стандартная доза	307 (2,65) и 406 (2,97)	0,85 (0,73 – 0,99)	679 (2,74) и 1431 (4,68)	0,55 (0,50 – 0,60)	430 (2,90) и 695 (4,53)	0,64 (0,57 – 0,72)

\*Было обнаружено статистически значимое взаимодействие (независимо от статистически значимых различий эффективности лечения между подгруппами). ДИ, доверительный интервал; ОР, относительный риск; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Анализ чувствительности: относительный риск наступления событий после ограничения периода наблюдения 1 годом в когортах, исходно уравненный по степени риска

**Резюме авторов:** Результаты анализа чувствительности, полученные после ограничения периода наблюдения 1 годом, в целом соответствовали основным результатам исследования.

Исходы	Количество событий (на 100 пациенто-лет)	Относительный риск (95% ДИ)
Апиксабан (n = 57 929) и варфарин (n = 57 929)		
Инсульт/СЭ	407 (1,49) и 710 (2,33)	0,62 (0,55-0,71)
Большое кровотечение	1043 (3,83) и 1975 (6,53)	0,57 (0,53-0,62)
Дабигатран (n = 26 838) и варфарин (n = 26 838)		
Инсульт/СЭ	232 (1,75) и 287 (2,04)	0,85 (0,72-1,01)
Большое кровотечение	520 (3,94) и 770 (5,50)	0,71 (0,63-0,79)
Ривароксабан (n = 83 007) и варфарин (n = 83 007)		
Инсульт/СЭ	731 (1,69) и 978 (2,22)	0,76 (0,69-0,84)
Большое кровотечение	2817 (6,58) и 2638 (6,03)	1,09 (1,04-1,15)
Апиксабан (n = 27 096) и дабигатран (n = 27 096)		
Инсульт/СЭ	153 (1,21) и 231 (1,73)	0,69 (0,56-0,84)
Большое кровотечение	386 (3,05) и 519 (3,90)	0,77 (0,68-0,88)
Апиксабан (n = 62 619) и ривароксабан (n = 62 619)		
Инсульт/СЭ	412 (1,41) и 531 (1,66)	0,83 (0,73-0,94)
Большое кровотечение	1062 (3,64) и 2077 (6,54)	0,54 (0,50-0,58)
Дабигатран (n = 27 538) и ривароксабан (n = 27 538)		
Инсульт/СЭ	232 (1,72) и 202 (1,43)	1,18 (0,98-1,43)
Большое кровотечение	523 (3,88) и 808 (5,76)	0,67 (0,60-0,74)

ДИ, доверительный интервал; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Анализ чувствительности: относительный риск наступления событий, полученный с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса у всех пациентов, соответствовавших критериям включения

**Резюме авторов:** Результаты анализа чувствительности, полученные с использованием многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса у всех пригодных для участия в исследовании пациентов, в целом соответствовали основным результатам исследования.

Исходы	Количество событий (нескорректированная частота на 100 пациенто-лет)	Скорректированный относительный риск* (95% ДИ)
Апиксабан (n = 63 484) и варфарин (n = 126 650)		
Инсульт/СЭ	462 (1,33) и 1909 (2,18)	0,63 (0,57-0,70)
Большое кровотечение	1199 (3,46) и 5439 (6,28)	0,59 (0,55-0,63)
Дабигатран (n = 27 571) и варфарин (n = 126 650)		
Инсульт/СЭ	260 (1,45) и 1909 (2,18)	0,81 (0,71-0,93)
Большое кровотечение	627 (3,52) и 5439 (6,28)	0,74 (0,68-0,80)
Ривароксабан (n = 103 477) и варфарин (n = 126 650)		
Инсульт/СЭ	949 (1,39) и 1909 (2,18)	0,76 (0,70-0,83)
Большое кровотечение	3551 (5,25) и 5439 (6,28)	1,07 (1,02-1,12)
Апиксабан (n = 63 484) и дабигатран (n = 27 571)		
Инсульт/СЭ	462 (1,33) и 260 (1,45)	0,76 (0,65-0,89)
Большое кровотечение	1199 (3,46) и 627 (3,52)	0,79 (0,72-0,88)
Апиксабан (n = 63 484) и ривароксабан (n = 103 477)		
Инсульт/СЭ	462 (1,33) и 949 (1,39)	0,82 (0,74-0,92)
Большое кровотечение	1199 (3,46) и 3551 (5,25)	0,55 (0,51-0,58)
Дабигатран (n = 27 571) и ривароксабан (n = 103 477)		
Инсульт/СЭ	260 (1,45) и 949 (1,39)	1,08 (0,94-1,24)
Большое кровотечение	627 (3,52) и 3551 (5,25)	0,70 (0,64-0,76)

\*В модели пропорциональных рисков Кокса включались следующие переменные: возраст, пол, географический регион, индекс коморбидности Чарльсона, кровотечения в анамнезе, сердечная недостаточность, диабет, гипертензия, заболевание почек, заболевание печени, инфаркт миокарда, диспепсия или желудочное расстройство, заболевание периферических сосудов, инсульт/СЭ, транзиторная ишемическая атака, анемия и нарушения свертывания крови, алкоголизм, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы ангиотензиновых рецепторов, амиодарон, бета-блокаторы, антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, статины, антитромбоцитарные средства и нестероидные противовоспалительные средства.  
ДИ, доверительный интервал; НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Анализ чувствительности: относительный риск наступления летальных исходов в популяции CMS Medicare, исходно уравненной по степени риска

**Резюме авторов:** В популяции пациентов из программы Medicare применение всех НОАК ассоциировалось с пониженным уровнем смертности по сравнению с варфарином, а применение апиксабана характеризовалось снижением смертности по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном.

	Количество событий (на 100 пациентоо-лет)	Относительный риск смерти (95% ДИ)
Апиксабан (n = 32 040) и варфарин (n = 32 040)	1166 (5,91) и 2206 (9,17)	0,61 (0,56-0,65)
Дабигатран (n = 14 354) и варфарин (n = 14 354)	666 (6,21) и 869 (7,91)	0,79 (0,71-0,87)
Ривароксабан (n = 50 054) и варфарин (n = 50 054)	2644 (6,95) и 3178 (8,39)	0,84 (0,80-0,88)
Апиксабан (n = 14 258) и дабигатран (n = 14 258)	440 (4,97) и 661 (6,20)	0,76 (0,67-0,86)
Апиксабан (n = 32 129) и ривароксабан (n = 32 129)	1154 (5,83) и 1815 (7,45)	0,73 (0,68-0,79)
Дабигатран (n = 14 363) и ривароксабан (n = 14 363)	665 (6,20) и 692 (6,33)	0,98 (0,88-1,09)

ДИ, доверительный интервал; CMS, Центры обслуживания программ медицинской помощи престарелым, инвалидам, неимущим и малоимущим (программы Medicare и Medicaid); НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.

# Эффективность и безопасность применения оральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: большое популяционное ретроспективное исследование ARISTOPHANES

## Выводы авторов:

- В рамках крупнейшего на настоящее время наблюдательного исследования НОАК\*, было показано, что в целом НОАК\* характеризуются более низким уровнем возникновения инсультов/СЭ и сопоставительной или более низкой частотой больших кровотечений по сравнению с варфарином
- Кроме того, результаты полного комплекса анализов в подгруппах также свидетельствовали о существовании важных различий между подгруппами пациентов с НФП

\*Эдоксабан не включили в исследование, так как данный препарат лишь недавно (в 2015 г.) был зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), и выборка применяющих его пациентов имеет малый объем (n = 175).

†Данное утверждение относится ко времени публикации настоящей статьи.

НОАК, оральные антикоагулянты - не антагонисты витамина К; НФП, неклапанная фибрилляция предсердий; СЭ, системная эмболия.

Не проводилось прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности НОАК. Данные когорты сопоставлены индивидуально. Поэтому не следует сравнивать с другими когортами.