



Стабильная стенокардия напряжения и фибрилляции предсердий

Кафедра госпитальной терапии

Г.С. Галяутдинов

12.09.2017.



Эпидемиология: ФП и ИБС

- ФП и ИБС часто сопутствуют друг другу, оба заболевания имеют во многом похожие факторы риска и ассоциированы с увеличением возраста
- ИБС встречается по разным оценкам у 20–45% пациентов с ФП (1,2)
- Ожидается увеличение числа пациентов, имеющих оба заболевания в ближайшие десятилетия
- 20–45% от пациентов с ФП и ИБС нуждаются в реваскуляризации (ЧКВ или АКШ) (3,4)
- В проспективном исследовании, в 34% ФП сочеталась с ИБС, 21% из этих пациентов требуют ЧКВ или АКШ (3)
- 24.9% пациентов, включенных в исследование ARISTOTLE, имели ЧКВ в анамнезе (4)
- В Европе и США ~1–2 миллиона пациентов с ФП имеют показания к антикоагулянтной терапии и являются кандидатами для коронарной реваскуляризации (2)
- 1. The AFFIRM Investigators. Am Heart J 2002;143:991–1001; 2. Capodanno D et al, Circ Cardiovasc Interv 2014;7:113–124; 3. KraleV S et al, PLoS One 2011;6:e24964; 4. Bahit MC et al, Int J Cardiol 2013;170:215–220



Фибрилляция предсердий и ИБС

- Ретроспективный анализ 3220 последовательных пациентов, которым проводилась КАГ, показал, что среди 43% пациентов с ИБС и ФП пораженной оказалась ПКА или ОА (О.ветвь ЛКА)
- Среди 2/3 этих пациентов коронарные стенозы были локализованы до отхождения предсердных ветвей.
- Поражение коронарных сосудов у пациентов с ФП ассоциировано с большей тяжестью.

[Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2000;15(2):133-6]

[Motloch LJ, Reda S, Larbig R, et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J Cardiol* 2017(March(11)) pii: S1109-9666(16)30160-9



Фибрилляция предсердий и ИБС

- При явном отсутствии поражения коронарных сосудов необходимо искать иную этиологию ФП
- Поражение наиболее часто локализовалось в ПКА. Значимый стеноз до деления на предсердные ветви повышает вероятность ФП.

Krlev S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. PLoS One 2011;6(9):e24964



Фибрилляция предсердий и ИБС

Фибрилляция предсердий может приводить к болевому приступу и сопровождаться преходящим снижением сегмента ST с пограничными значениями маркеров повреждения миокарда



Фибрилляция предсердий и ИБС

Быстрый желудочковый ответ часто наблюдается среди пациентов с ФП, а депрессия сегмента ST, возникающая на такой частоте может объясняться субэндокардиальной ишемией.



Брадикардия и фибрилляция предсердий у пациентов со стабильной стенокардией, получающих ивабрадин: анализ исследования SIGNIFY.

Целью данного исследования было определить влияние возникающей брадикардии и фибрилляции предсердий (ФП) на сердечно-сосудистые исходы у 19 083 пациентов со стабильной стенокардией, получавших ивабрадин или плацебо (SIGNIFY).

E.Heart J., 2015



Брадикардия и фибрилляция предсердий у пациентов со стабильной стенокардией, получающих ивабрадин: анализ исследования SIGNIFY.

- Было зарегистрировано 754 случая возникновения ФП на терапии (2,2% в год на ивабрадине против 1,5% в год на плацебо)



Низкая частота фибрилляции предсердий ассоциирована со спонтанной конверсией недавно-возникшей фибрилляции предсердий



Europace (2013) 15, 1445–1452
doi:10.1093/europace/eut057

CLINICAL RESEARCH

Atrial fibrillation

Low atrial fibrillatory rate is associated with spontaneous conversion of recent-onset atrial fibrillation

Mariam B. Choudhary^{1*}, Fredrik Holmqvist^{1,2}, Jonas Carlson¹, Hans-Jörgen Nilsson³, Anders Roijer⁴, and Pyotr G. Platonov^{1,2}

¹Department of Cardiology, Center for Integrative Electrophysiology at Lund University (CIEL), Lund, Sweden; ²Arrhythmia Clinic, Skåne University Hospital, Lund, Sweden;

³Department of Internal Medicine, Skåne University Hospital, Lund, Sweden; and ⁴Department of Cardiology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden

Received 12 December 2012; accepted after revision 19 February 2013; online publish-ahead-of-print 20 March 2013

Aims

Atrial fibrillatory rate (AFR) is considered a non-invasive index of atrial remodelling. Low AFR has been associated with favourable outcome of interventions in patients with persistent atrial fibrillation (AF). However, AFR has never been studied in unselected patients with short duration of AF, prone to regain sinus rhythm (SR) spontaneously. The aim of the study was to assess if AFR can predict spontaneous conversion in patients with recent-onset AF.

Methods and results

Files of consecutive patients with AF < 48 h seeking emergency room care during a 12-month period were screened (n = 225). Patients with thyroid illness, acute ischaemic heart disease (IHD) or acute congestive heart failure, signifi-

Choudhary, Mariam B., et al. "Low atrial fibrillatory rate is associated with spontaneous conversion of recent-onset atrial fibrillation." *Europace* 15.10 (2013): 1445-1452.



Одномерный и многомерный анализ предикторов спонтанной конверсии в течении 18 часов

	Одномерный анализ			Многомерный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	OR	95% CI	p
Пол	2.7	1.2–5.8	0.016	–	–	–
ИБС	3.5	1.1–10.7	0.031	5.7	1.5–22.4	0.012
Первый эпизод ФП	3.0	1.3–7.1	0.012	4.1	1.3–13.0	0.015
Частота фибрилляции предсердий не более 350 в минуту	2.7	1.1–6.6	0.025	3.7	1.3–10.5	0.016

Choudhary, Mariam B., et al. "Low atrial fibrillatory rate is associated with spontaneous conversion of recent-onset atrial fibrillation." *Europace* 15.10 (2013): 1445-1452.



- 10-15% пациентов со стабильной ИБС имеют показания к длительной антикоагулянтной терапии



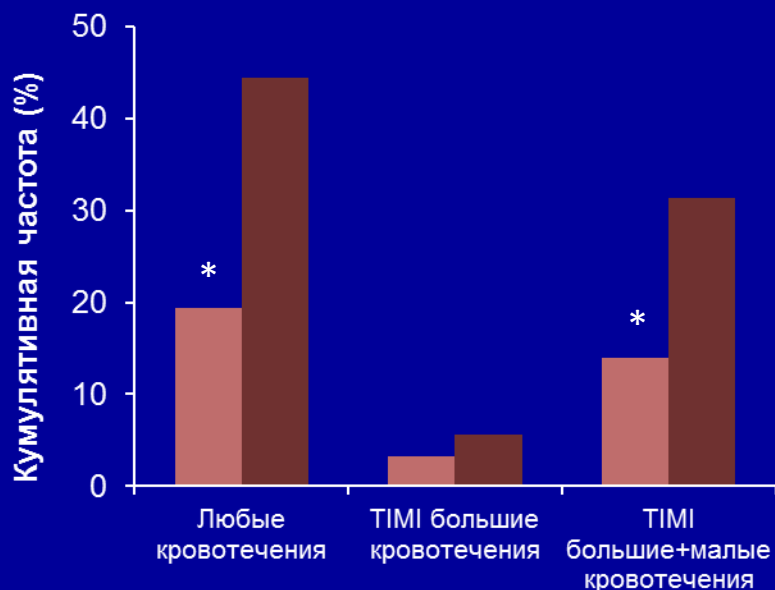
- В 2012г. были опубликованы результаты исследования «Что является оптимальной антиагрегантной и антикоагулянтной терапией у пациентов, получающих оральные антикоагулянты и перенесших стентирование коронарных артерий» **WOEST** (What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting), показавшее, что в течение первого года после стентирования комбинация клопидогрела с оральным антикоагулянтом значительно превосходила по безопасности тройную терапию, которая также включала аспирин, без снижения эффективности.



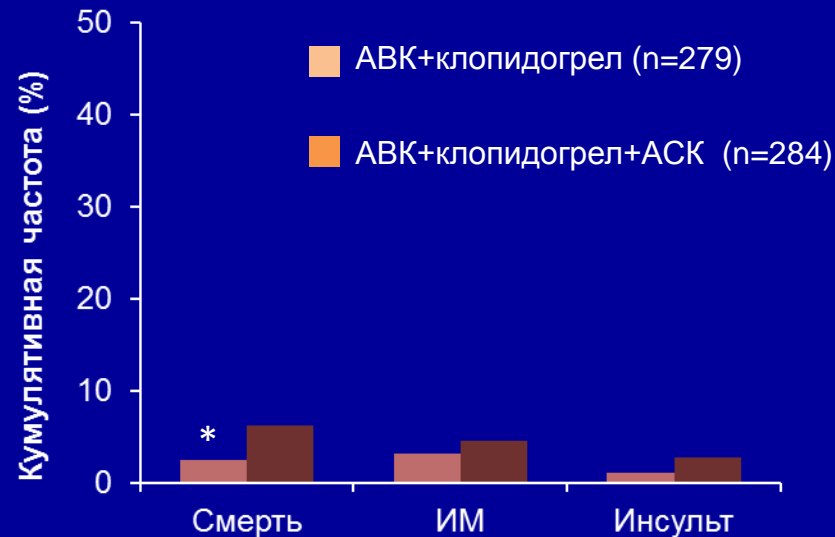
Исследование WOEST: является ли АСК необходимой при «тройной терапии»?

В открытом рандомизированном исследовании WOEST (N=573) сравнивались исходы безопасности у пациентов на фоне «тройной терапии» (АСК+клопидогрел+АВК) vs. «двойная терапия» (клопидогрел+АВК): **69% пациентов в исследовании имели ФП**

Исходы безопасности



Исходы эффективности



Использование «двойной терапии» было ассоциировано со статистически значимо меньшей частотой кровотечений и общей смертности vs «тройная терапия» при одинаковой частоте тромбоэмболических событий

* $p < 0.05$



СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ. СОЧЕТАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И АНТИАГРЕГАНТОВ. Регистр CORONOR

- В регистр CORONOR (Франция) были включены 4184 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца. Каждый десятый получал ОАК, из $\frac{3}{4}$ получали аспирин.
- За период наблюдения, который составил два года, во включенной популяции произошел 51 случай больших кровотечений, что соответствовало частоте менее 1% в год.
- Несмотря на низкую общую частоту больших кровотечений этой категории больных, было обнаружено, что развитие большого кровотечения являлось в этой популяции независимым предиктором смерти.
- У вышеуказанной категории пациентов риск связанных с аспирином кровотечений превышает всю возможную пользу от препарата с точки зрения профилактики ишемических осложнений.



Фибрилляция предсердий у амбулаторных пациентов со стабильной болезнью коронарных артерий: результаты многоцентрового исследования RECENT.

- ЦЕЛИ. Целью данного исследования было оценить распространенность ФП у амбулаторных больных со стабильной болезнью коронарных артерий и определить клинические и лабораторные параметры, связанные с более высокой распространенностью этой аритмии.
- ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. 2578 польских пациентов со стабильной стенокардией



Фибрилляция предсердий у амбулаторных пациентов со стабильной болезнью коронарных артерий: результаты многоцентрового исследования RECENT.

- РЕЗУЛЬТАТЫ. ФП наблюдалась у 19% пациентов с ИБС. Пожилой возраст, более длительный анамнез стенокардии и сопутствующая сердечная недостаточность были независимо связаны с более высокой распространенностью ФП.
- Среди пациентов со стабильной стенокардией и ФП у 73% пациентов требовалось анти тромботическое лечение в соответствии с оценкой CHADS2 (≥ 2) и 94% - по показателю CHA2 DS2 -VASc (≥ 2).



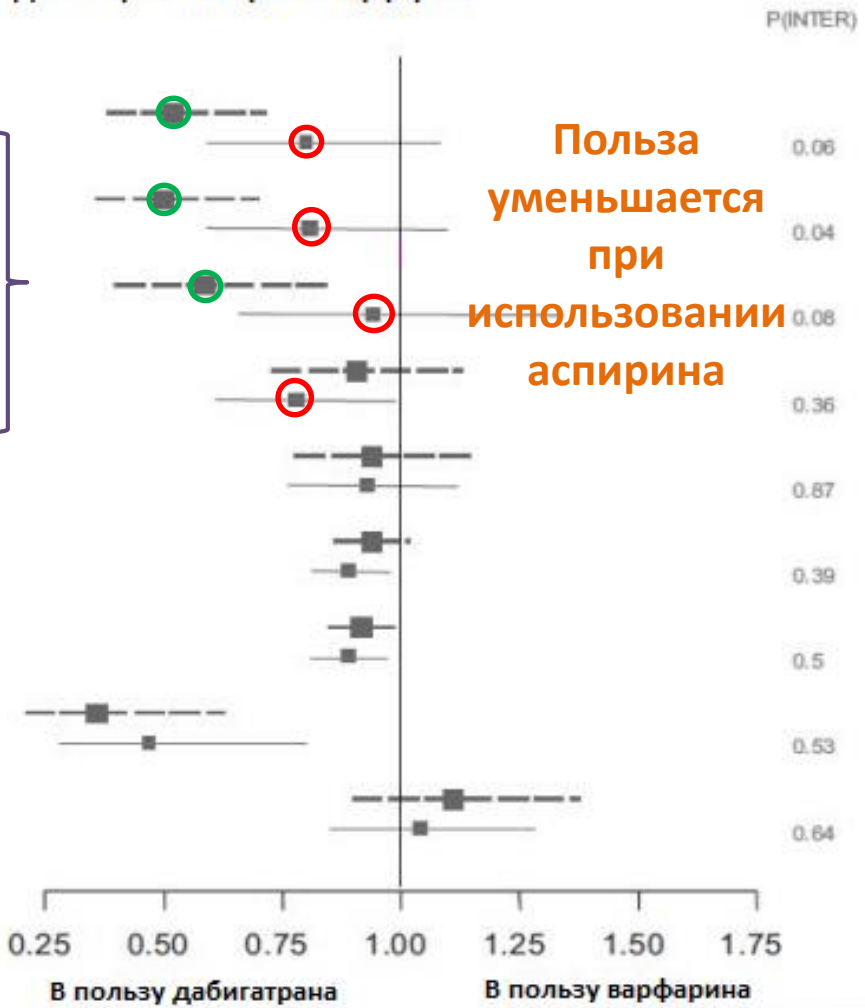
Фибрилляция предсердий у амбулаторных пациентов со стабильной болезнью коронарных артерий: результаты многоцентрового исследования RECENT.

- **ВЫВОДЫ.** ФП поражает каждого пятого амбулаторного пациента со стабильной стенокардией. Согласно показателю CHA2DS2-VASc, почти все пациенты с ИБС и ФП требуют антитромботического лечения, что может осложнить реваскуляризацию коронарных артерий и связанную с этим антитромбоцитарную терапию.



Дабигатран 150 против Варфарина

	Rate(%/year)			
	D150	WAR	HR	95% CI
Инсульт/ТЭ	0.77	1.47	0.52	0.38-0.72
	1.68	2.1	0.8	0.59-1.08
Все ОНМК	0.68	1.35	0.5	0.36-0.7
	1.57	1.95	0.81	0.59-1.1
Ишемический инсульт	0.57	0.97	0.59	0.4-0.86
	1.32	1.41	0.94	0.66-1.34
Сердечно-сосудистая смерть	2.07	2.28	0.91	0.73-1.13
	2.63	3.36	0.78	0.61-0.99
Массивное кровотечение	2.65	2.81	0.94	0.78-1.15
	4.41	4.81	0.93	0.76-1.12
Небольшое кровотечение	13.41	14.41	0.94	0.86-1.02
	17.24	19.59	0.89	0.81-0.96
Все кровотечения	14.86	16.14	0.92	0.85-1
	19.4	22.01	0.89	0.81-0.97
Внутричерепное	0.24	0.66	0.36	0.21-0.63
	0.44	0.94	0.47	0.28-0.8
Внечерепное	2.41	2.17	1.11	0.9-1.38
	4.04	3.94	1.04	0.85-1.28



**Полезьа
уменьшается
при
использовании
аспирина**

— Без антиагрегантов
— С антиагрегантами

Снижение частоты кровотечений: апиксабан против варфарина

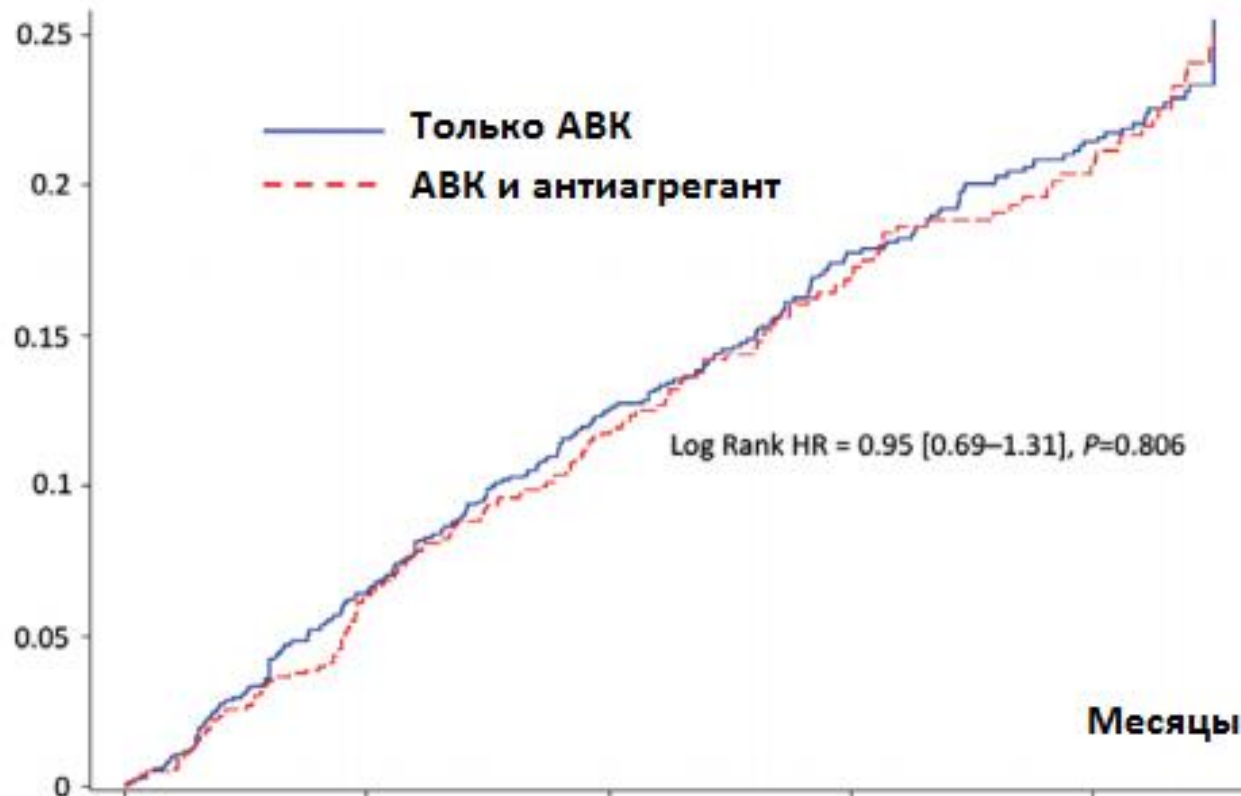
	Аспирин +/-	ОР	ДИ	P
Крупное кровотечение	+	0,77	0,6-0,99	0.29
	-	0,65	0,55-0,78	
ОНМК по геморрагическому типу	+	0,43	0,21-0,87	0.6332
	-	0,53	0,32-0,87	
Массивное или клинически-значимое немассивное кровотечение	+	0.73	0.6-0.89	0.4623
	-	0.67	0.59-0.76	
Любое кровотечение	+	0.69	0.62-0.77	0.4857
	-	0.72	0.68-0.77	

При сравнении двух групп пациентов получавших или не получавших аспирин, частота кровотечений была одинакова



Исследование REACH

Кумулятивная встречаемость
сердечно-сосудистой смерти,
ИМ или ОНМК



Группа риска

Только АВК	1481	1320	1009	700	536
АВК и антиагрегант	866	782	616	388	310



Исследование REACH

Риск кровотечения к четверем годам на 90% выше среди пациентов, получающих АВК и антиагреганты ($p=0,051$)



В исследование ROCKET AF были включены пациенты со значимыми сопутствующими заболеваниями и высоким баллом по CHADS₂

	Ривароксабан (N=7081)	Варфарин (N=7090)
Значение шкалы CHADS ₂ (сред.)	3.48	3.46
2 (%)	13	13
3 (%)	43	44
4 (%)	29	28
5 (%)	13	12
6 (%)	2	2
Ранее применяли АВК (%)	62	63
Застойная СН (%)	63	62
Гипертензия (%)	90	91
Сахарный диабет (%)	40	39
Предшествующий инсульт/ТИА/эмболия (%)	55	55
Предшествующий ОИМ (%)	17	18

Основано на популяции «в соответствии с назначенным лечением» (для эффективности)



ROCKET AF: ривароксабан эффективен у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе

Обоснование/предпосылки

- ◆ У пациентов с ИБС и ФП повышен риск ишемических сердечных и цереброваскулярных событий

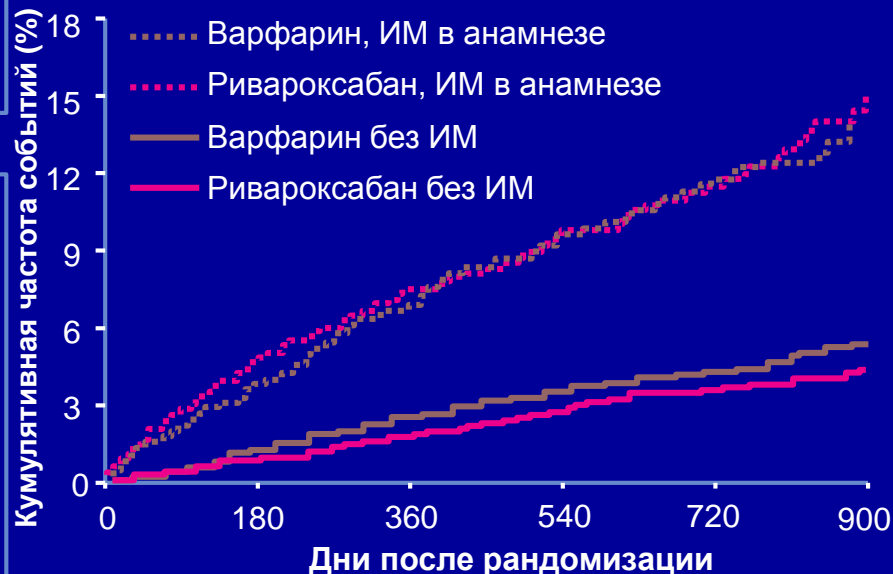
Результаты

- ◆ У 2468 пациентов (17%) был ИМ в анамнезе
- ◆ Первичные исходы эффективности и безопасности у пациентов с ИМ в анамнезе согласовались с общими результатами ROCKET AF
- ◆ ИМ в анамнезе: снижение СС смерти, ИМ или нестабильной стенокардии на 14% для ривароксабана по сравнению с варфарином ($p=0.051$)

Заключение

- ◆ Результаты в поддержку применения ривароксабана как альтернативы варфарину для профилактики инсульта у пациентов с ФП и ИМ в анамнезе.

Ишемические коронарные исходы СС смерть, ИМ, нестабильная стенокардия

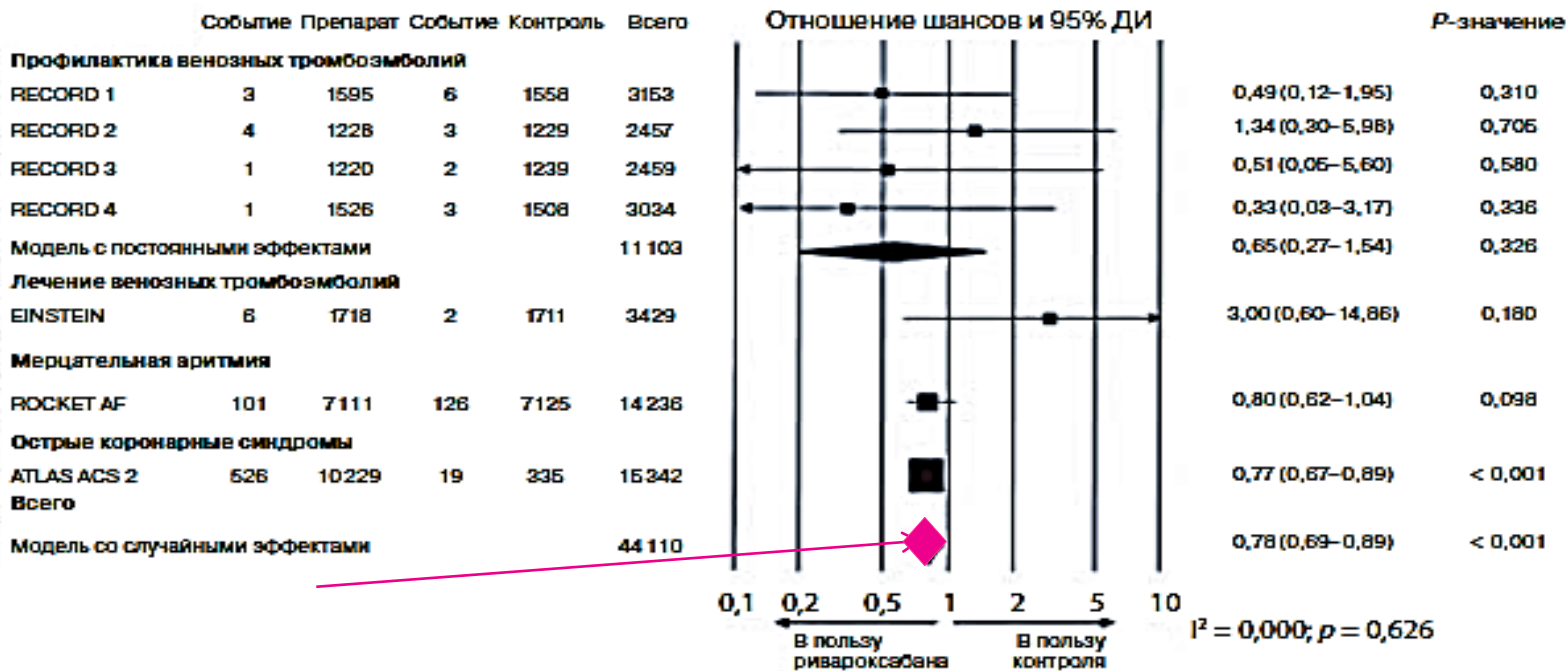


ФП, фибрилляция предсердий; ИБС, ишемическая болезнь сердца; СС, сердечно-сосудистый; ИМ, инфаркт миокарда; НБКЗ, прочие клинически значимые; NS, не значимо;



Применение ривароксабана ассоциировано со снижением риска инфаркта миокарда по данным мета-анализа*

Ривароксабан: коронарные события



Применение ривароксабана ассоциировано со снижением риска инфаркта миокарда на 22%

*Мак К-Н. BMJ Open 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592, оценка проведена по отношению к препаратам сравнения



Ривароксабан продемонстрировал самые высокие показатели по снижению риска ИМ/ОКС среди новых ОАК в серии мета-анализов РКИ

Мета-анализ		Снижение риска коронарных событий в группе терапии препаратом Ксарелто®	
Мак К.-Н. BMJ Open 2012	28 РКИ 138 948 пациентов	-22%*	ОР 0,78; 95%ДИ 0,69-0,89, p <0,001
Loke YK Br J Clin Pharmacol. 2014	27 РКИ 132 445 пациентов	-19%**	ОР 0,81; 95%ДИ 0,72–0,93
Tornyos A. Prog Cardiovasc Dis. 2016	12 РКИ 100 524 пациентов	-44%#	ОР 0,56; 95%ДИ 0,38-0,82

* ИМ или ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ или сердечная смерть)

** ОКС

Ривароксабан vs. дабигатран, снижение риска ИМ на 44%

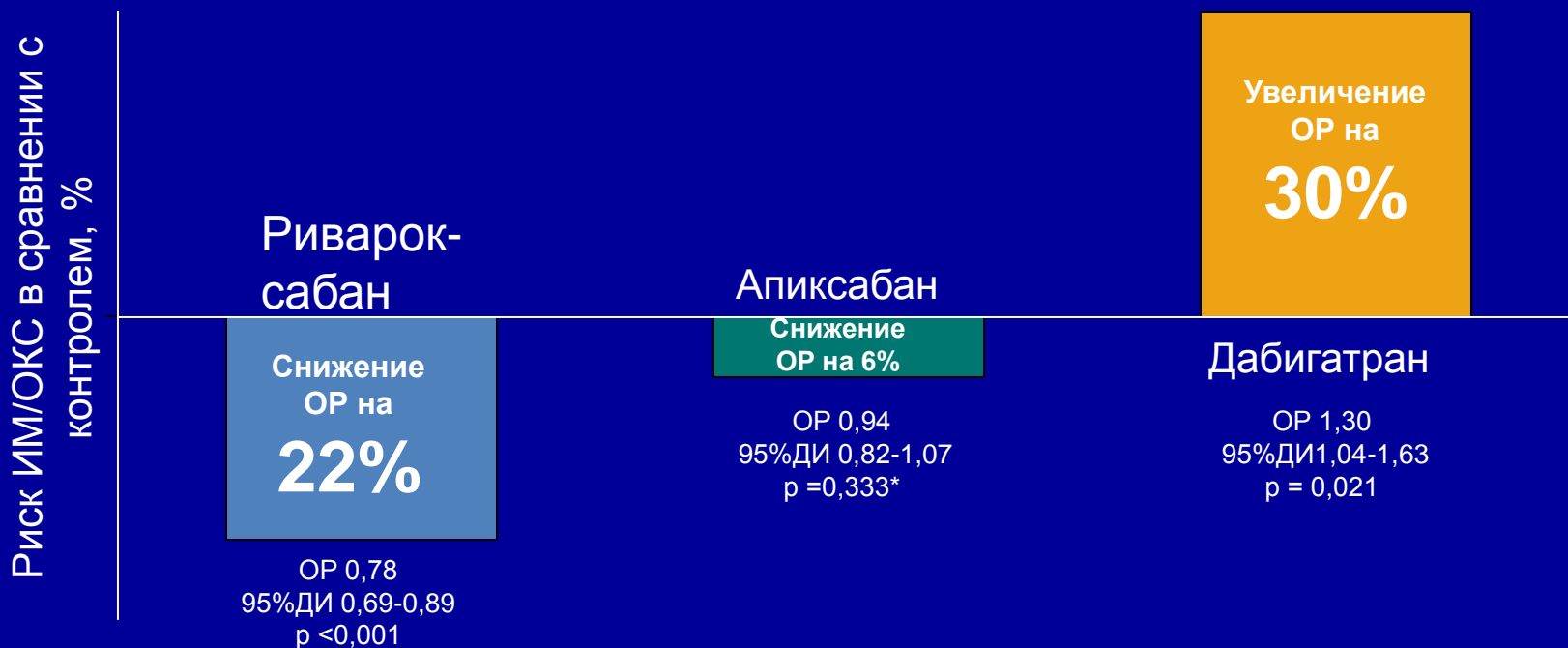
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОАК – пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования

Мак К.-Н. BMJ Open. 2012; 2: e001592; Loke Y.K. et al. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(4): 707–717; Tornyos et al. Prog Cardiovasc Dis. 2016 Mar-Apr; 58(5): 483–94.



Значимое снижение рисков развития ИМ/ОКС на терапии ривароксабан в сравнении с другими новыми ОАК

Мета-анализ по оценке риска развития ИМ/ОКС на терапии новыми ОАК (28 РКИ; 138 948 пациентов)



* Статистически не значимо

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОАК – пероральные антикоагулянты;

РКИ – рандомизированные клинические исследования

Мак К.-Н. BMJ Open. 2012; 2: e001592;



PIONEER AF-PCI

Актуальность и цель исследования

Актуальность

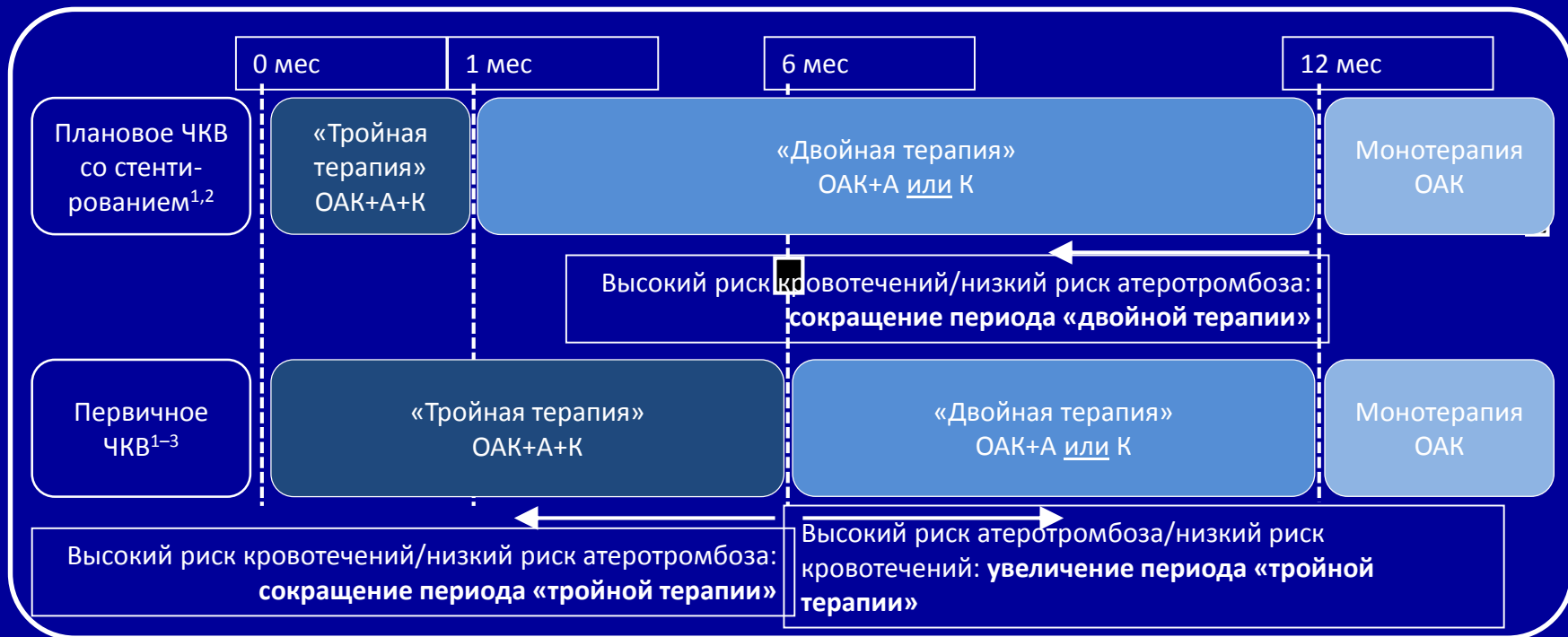
- ◆ Пациенты с ФП после ЧКВ имеют показания как к антикоагулянтной, так и к антиагрегантной терапии^{1,2}
- ◆ Комбинация АВК с двойной антиагрегантной терапией ассоциирована с повышением риска серьезных кровотечений³
- ◆ В настоящее время имеется недостаточно данных РКИ в поддержку имеющихся рекомендаций в этой области

Цель

- ◆ Оценить безопасность двух стратегий применения ривароксабана в сравнении со стандартной терапией у пациентов с пароксизмальной, персистирующей или перманентной ФП неклапанного генеза после проведения ЧКВ со стентированием⁴



Рекомендации ESC по ведению пациентов с ФП после ЧКВ: уменьшение продолжительности «тройной терапии»



- ◆ У некоторых пациентов «двойная терапия» может быть рассмотрена вместо «тройной терапии»¹
- ◆ Европейские рекомендации говорят о том, что НОАК могут быть использованы в составе «двойной/тройной терапии»,¹⁻³ в то время как в американских рекомендациях речь идет только об АВК^{4,5}

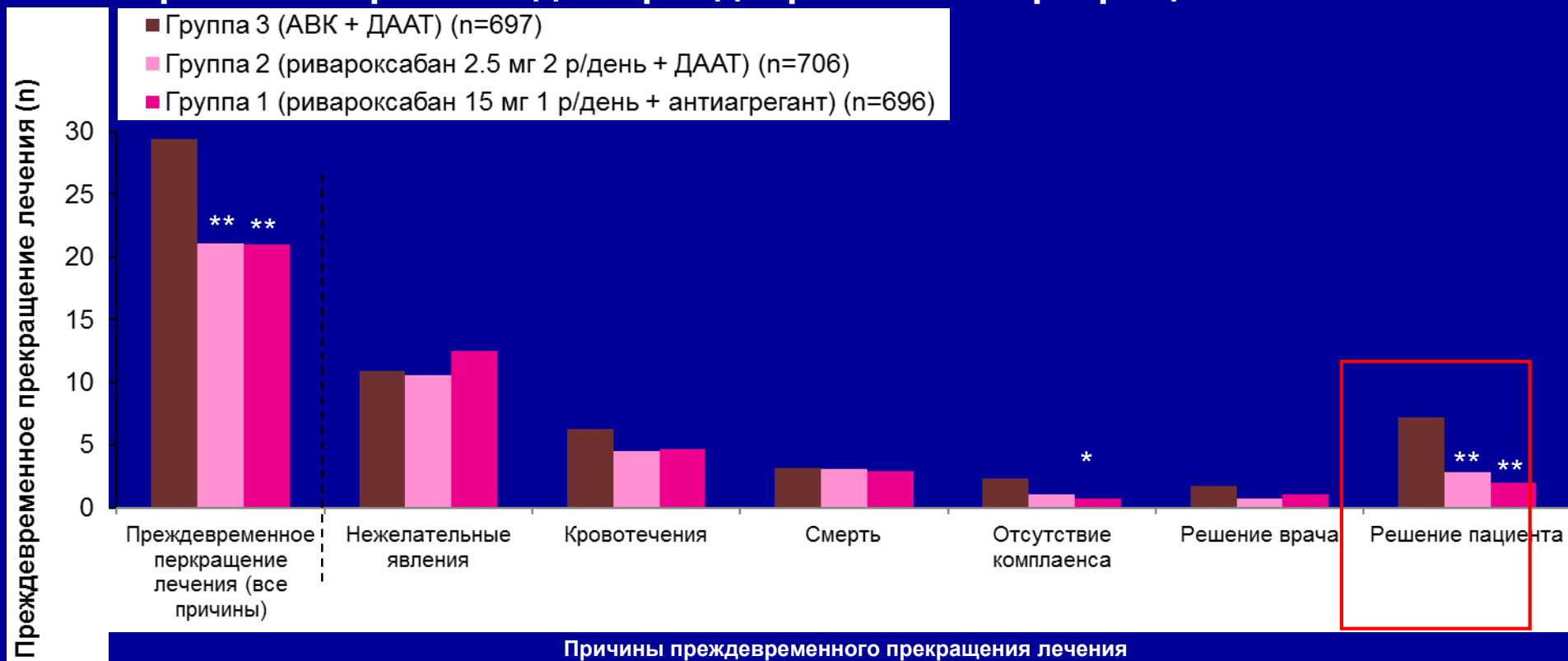
А – аспирин, К – клопидогрел

1. Kirchhof P et al, *Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210; 2. Heidbuchel H et al, *Europace* 2015;17:1467–1507;
3. Windecker S et al, *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619; 4. Amsterdam EA et al, *Circulation* 2014;130:e344–e426;
5. O’Gara PT et al, *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–e140



Пациенты в группах ривароксабана реже преждевременно прекращали лечение в сравнении с пациентами в группе АВК

Первичные причины для преждевременного прекращения лечения



Преждевременное прекращение лечения было наиболее высоким в группе АВК + ДААТ преимущественно по причине решения пациентов прекратить лечение.

Ни один пациент не был потерян для наблюдения.

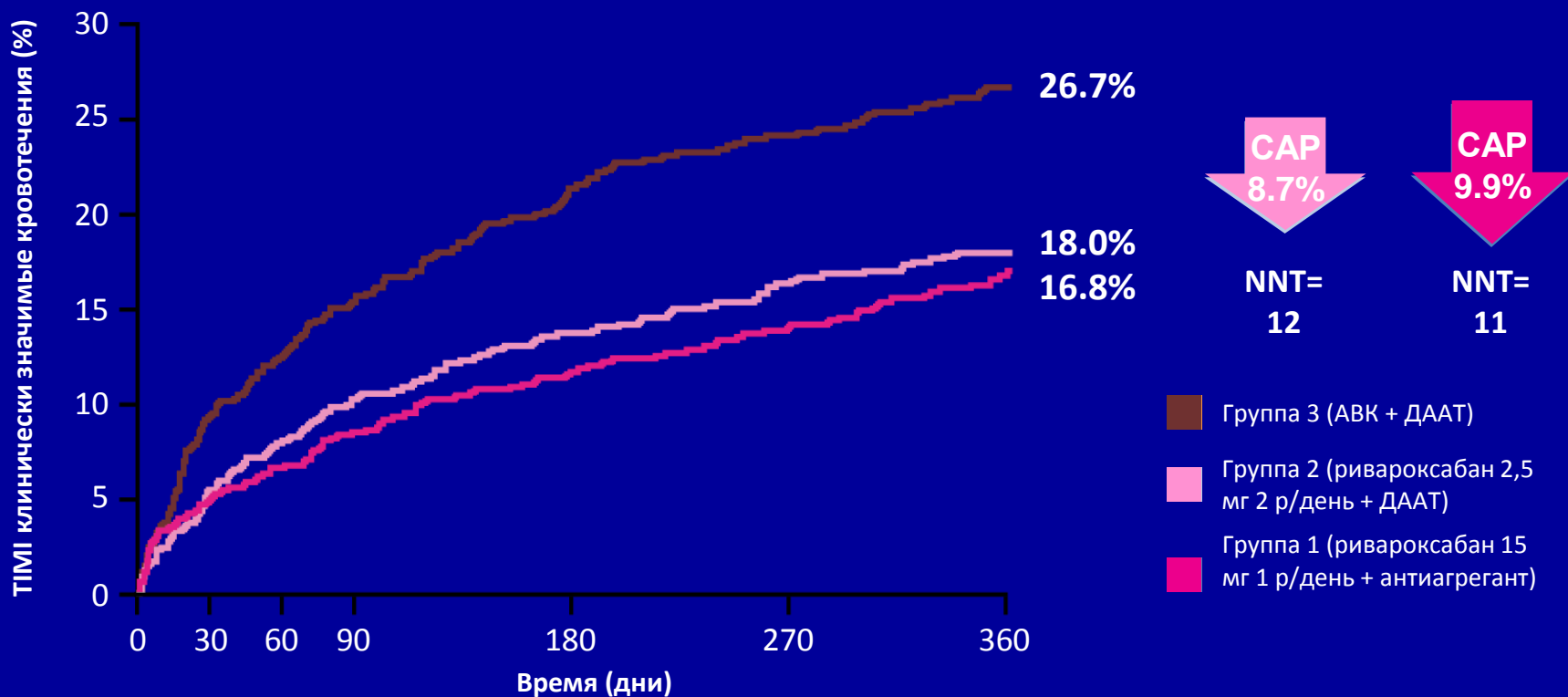
* $p=0.016$; ** $p<0.001$



Обе схемы терапии ривароксабаном были ассоциированы со значимым преимуществом в безопасности в сравнении терапией АВК + ДААТ

Ривароксабан 15 мг 1 р/день + антиагрегант vs АВК + ДААТ: ОР=0.59; (95% ДИ 0.47–0.76); $p<0.001$

Ривароксабан 2.5 мг 2 р/день + ДААТ vs АВК + ДААТ: ОР=0.63 (95% ДИ 0.50–0.80); $p<0.001$





Продолжающиеся исследования у пациентов с ФП и ИБС спланированы для изучения исходов безопасности

ОАК	Название (ID исследования)	Размер выборки	Группы лечения	Фаза	Дата завершения
Ривароксабан (Китай)	RT-AF (NCT02334254)	420*	<ul style="list-style-type: none"> Ривароксабан 2.5 мг или 5 мг 2 р/день + тикагрелор 90 мг 2 р/день Аспирин 100 мг 1 р/день + клопидогрел 75 мг 1 р/день + АВК (МНО 1.8-2.5) 	IV	Январь 2016
Ривароксабан (Япония)	AFIRE (NCT02642419)	2200*	<ul style="list-style-type: none"> Ривароксабан 15мг/10мг 1 р/день Ривароксабан + антиагрегант: аспирин 81мг/100мг 1 р/день или клопидогрел 75мг/50мг 1 р/день или прасугрел 3.75/2.5мг 1 р/день 	IV	Декабрь 2017
Апиксабан	AUGUSTUS (NCT02415400)	4600*	<ul style="list-style-type: none"> Апиксабан 5/2.5мг 2 р/день АВК Аспирин 81мг 1 р/день плацебо 	IV	2019
Эдоксабан	ENTRUST AF-PCI (NCT02866175)	1500*	<ul style="list-style-type: none"> Эдоксабан 60/30мг 1 р/день АВК + клопидогрел 75мг 1 р/день или при необходимости: прасугрел 10/5mg мг 1 р/день или тикагрелор 90мг 2 р/день 	III	Февраль 2019
Дабигатран	REDUAL-PCI (NCT02164864)	2800*	<ul style="list-style-type: none"> Дабигатран 110мг или 150мг 2 р/день + клопидогрел или тикагрелор АВК + ДААТ 	III	Май 2017
Любые ОАК (США)	Регистр AVIATOR 2 (NCT02362659)	2500*	<ul style="list-style-type: none"> Антиагрегант + ОАК ДААТ ДААТ + ОАК 	IV	Сентябрь 2017
Любые ОАК (Япония)	ОАК-ALONE (NCT01962545)	2000*	<ul style="list-style-type: none"> ОАК: АВК или НОАК ОАК + антиагрегант 	IV	Май 2018

*Estimated enrolment



2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

developed in collaboration with EACTS

Пациентам с фибрилляцией предсердий со стабильной стенокардией, без ОКС или проведенного ЧКВ в последние 12 месяцев рекомендуется монотерапия оральными антикоагулянтами, но не комбинация с анитромбоцитарными препаратами.

major haemorrhage. A recent meta-analysis involving 50 866 patients with a recent ACS evaluated the effects of adding NOAC therapy to single (4135 patients) or dual (26 731 patients) antiplatelet therapy.⁵¹⁹ The addition of a NOAC increased the bleeding risk by 79–134%, while reducing recurrent ischaemic events only marginally in patients without AF. OAC monotherapy, and not combination therapy with antiplatelets, is recommended in AF patients with stable CAD but without an ACS and/or coronary intervention in the previous 12 months. In patients treated for ACS and in those receiving a coronary stent, short-term triple combination therapy of OAC, clopidogrel, and aspirin seems warranted (Figure 12).



Оценка риска ТЭО: шкала CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Возраст ≥ 75 лет	2
ХСН	1
Гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Возраст 65–74 лет	1
Женский пол	1
Сосудистые заболевания	1



CHA ₂ DS ₂ -VASc	Риск инсульта в течение 1 года
9	23.64%
8	22.38%
7	21.50%
6	19.74%
5	15.26%
4	9.27%
3	5.92%
2	3.71%
1	2.01%
0	0.78%

*Или фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$



Оценить риск кровотечения – шкала HAS-BLED

Анамнез	Баллы
Артериальная гипертензия, не поддающаяся лечению	1
Заболевания печени и почек	1-2
Инсульт	1
Кровотечения	1
Возраст >65 лет	1
Прием алкоголя или антиагрегантов/НПВС	1-2
Нецелевое МНО	1

Сумма баллов	Частота тяжелых кровотечений
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
≥ 5	12,50



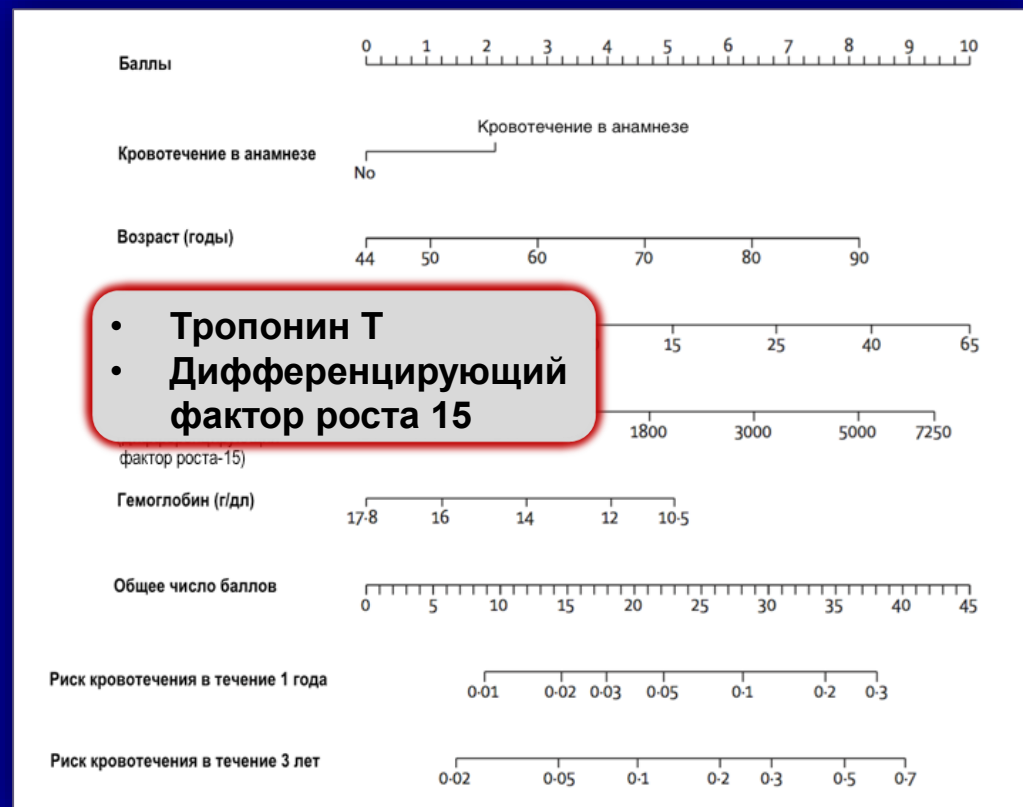
Новые шкалы риска развития кровотечений у больных с ФП

Шкала ORBIT

Фактор риска	Баллы
Пожилой возраст (>74 лет)	1
<ul style="list-style-type: none">↓ гемоглобина (муж <13 мг/дл, жен <12 мг/дл)↓ гематокрита (муж <40%, жен <36%)анемия	2
Кровотечение в анамнезе	2
Недостаточная функция почек (<60 мл/мин/1,73 м ²)	1
Прием антиагрегантов	1

- 0–2 балла — низкий
- 3 балла — средний
- ≥4 балла — высокий

Шкала ABC





Оценка риска геморрагических осложнений для коррекции модифицируемых факторов риска

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами на основании шкал HAS-BLED; HEMORR₂HAGES; ATRIA; ORBIT; ABC

Артериальная гипертензия САД > 160 мм. рт. ст.

Лабильное МНО или время пребывания в терапевтическом диапазоне < 60% у пациентов получающих АВК

Совместное применение препаратов (НПВП, антиагреганты)

Злоупотребление алкоголем (≥ 8 доз/неделю)

Анемия

Нарушение функции почек

Нарушение функции печени

Сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции

Возраст > 65 лет; ≥ 75 лет

Большое кровотечение в анамнезе

Инсульт в анамнезе

Заместительная почечная терапия (диализ или трансплантированная почка)

Цирроз печени

Рак

Генетические факторы

Биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения:

- Высоко чувствительный тропонин
- Фактор дифференцировки роста-15
- Креатинин сыворотки/расчетный КлКр